Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Kurt Kochsiek

PHARMAKOKINETIK VON THEOPHYLLIN UND VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN MIT THEOPHYLLIN UND HEXOBARBITAL BEI PATIENTEN MIT AKUTER HEPATITIS, LEBERCIRRHOSE UND CHOLESTASE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

GABRIELE VON BOMHARD
aus München

Würzburg, den 29.10.1980

1981

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Kurt Kochsiek

PHARMAKOKINETIK VON THEOPHYLLIN UND VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN MIT THEOPHYLLIN UND HEXOBARBITAL BEI PATIENTEN MIT AKUTER HEPATITIS, LEBERCIRRHOSE UND CHOLESTASE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

GABRIELE VON BOMHARD
aus München

Würzburg, den 29.10.1980

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. W. Zilly

Korreferent: Prof. Dr. med. H. A. Kühn

Dekan: Prof. Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 30.01.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

II. ABKORZUNGEN

III. MATERIAL

1. Untersuchungen von Patienten
2. Tierversuch

IV. METHODIK

1. Untersuchung von lebergesunden Versuchspersonen und leberkranken Patienten
1.1. Versuchspersonen
1.2. Leberkranke Patienten
1.3. Versuchsablauf
1.4. Analytik
1.5. Berechnung der pharmakokinetischen Parameter
1.6. Statistik

2. Tierversuch
2.1. Umweltbedingungen und Nahrung
2.2. Versuchsablauf
2.3. Bestimmung der im Urin und Stuhl ausgeschiedenen Radioaktivität
2.4. Statistik

V. ERGEBNISSE

1. Ergebnisse aus den Patientenuntersuchungen
1.1. Pharmakokinetische Parameter von Theophyllin
1.2. Pharmakokinetische Parameter von Hexobarbital
1.3. Vergleich Theophyllin - Hexobarbital
1.4. Ausscheidung von Theophyllin und seinen Metaboliten im 24-Stunden-Urin

2. Ergebnisse des Tierversuchs

2.1. Ausscheidung von Theophyllin bzw. seiner Metabolite im Urin

2.2. Berechnung der Halbwertszeiten für die Theophyllinausscheidung

2.3. Theophyllin- bzw. Metabolitausscheidung im Stuhl

VI. DISKUSSION

VII. ZUSAMMENFASSUNG

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

Theophyllin (1,3-Dimethylxanthin) wird als effektiver Bronchodilatator häufig in der Therapie des Asthma bronchiale eingesetzt. Seine therapeutische Breite ist mit 5 - 20 µg/ml sehr gering (7, 26, 29, 43). Nachdem die Substanz vorwiegend in der Leber metabolisiert wird, ist insbesondere bei Patienten mit einer Lebererkrankung die Gefahr der Kumulation und früh auftretender toxischer Nebenwirkungen gegeben.

Bisherige Untersuchungen über die Pharmakokinetik von Theophyllin bezogen sich lediglich auf Patienten mit Lebercirrhose, wobei keine Differenzierung der Leberzellschädigung vorgenommen wurde; andere Leberkrankheiten fanden bisher keine Berücksichtigung. Es schien daher von klinischem Interesse, weitere Informationen über die Beeinflussung des Theophyllin-Metabolismus durch unterschiedliche Lebererkrankungen zu gewinnen. Nachdem der Schweregrad einer Leberzellschädigung für das Ausmaß der Einschränkung des Arzneimittelabbaus von Bedeutung ist, wurden die Lebercirrhosen in eine kompensierte und dekompensierte Gruppe unterteilt.

Auf Grund tierexperimenteller Befunde wird angenommen, daß Theophyllin überwiegend am Cytochrom P 448 des mikrosomalen Enzymsystems der Leber abgebaut wird (27, 29), während für den Abbau von Hexobarbital hauptsächlich das Cytochrom P 450 verantwortlich gemacht wird (45, 46, 58, 60). Neben der Bestimmung der pharmakokinetischen Parameter von Theophyllin bei Lebererkrankungen sollte daher ein Vergleich mit Hexobarbital vorgenommen werden, über dessen Pharmakokinetik bereits hinreichende Informationen vorliegen (1, 3, 4, 38 - 40, 55 - 60). Folgende Fragestellung schien dabei von Bedeutung:

1.) Wird die Elimination von Theophyllin und Hexobarbital bei verschiedenen Lebererkrankungen in unterschiedlicher Weise beeinflußt?

2.) Kann für Theophyllin eine sogenannte „induzierende" Wirkung bestimmter, vor der Untersuchung verabreichter Substanzen nachgewiesen werden? Wird der Abbau von Theophyllin und Hexobarbital durch diese Substanzen in gleicher Weise beschleunigt?

3.) Gibt es, wie z.B. für Hexobarbital (51) und Digitalisglykoside (58) bekannt, auch bei Theophyllin qualitative Veränderungen des Metabolitenmusters bei Lebererkrankungen?

Nach MIECH und LOHMAN (24) ist der Metabolismus von Theophyllin bei Menschen und Ratten sehr ähnlich. In einem ergänzenden Tierversuch sollte daher untersucht werden, ob sich die Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter, die bei den leberkranken Patienten gefunden wurden, auch bei experimenteller Leberschädigung an Ratten nachweisen lassen.

II. ABKÜRZUNGEN

SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
alkPh	alkalische Phosphatase
y GT	Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
Bili	Gesamtbilirubin im Serum
Chol	Cholesterin im Serum
Fe	Eisen im Serum
Cu	Kupfer im Serum
Alb	Albumin im Serum
y Glob	Gammaglobulin im Serum
Quick	Thromboplastinzeit
F V	Faktor V
Thromb	Thrombozyten
HB_s-Ag	„Australia-Antigen"
THEO	Theophyllin
HEXO	Hexobarbital
MHS	Methylharnsäure
MX	Methylxanthin
DMH	Dimethylharnsäure
ANIT	Alpha-naphthyl-isothiocyanat
$t_{1/2}$	biologische Halbwertszeit
K_{el}	metabolische Clearance
V_{Dss}	fiktives Verteilungsvolumen
appl.D.	applizierte Dosis
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung
^3H	Tritium
Ci	Curie
dpm	desintegrations per minute
♂	männlich
♀	weiblich

III. MATERIAL

1. Untersuchung von Patienten

1.1 Chemische Substanzen

Euphyllin 0,24^{R} (≙ 193,2 mg Theophyllin)	Fa Byk Gulden, Konstanz
Evipan-Natrium^{R}	Fa Bayer, Leverkusen

1.2. Geräte

Infusionspumpe Unita I	Fa Braun, Melsungen
5o ml-Ganzglasspritzen	Fa Braun, Melsungen
Braunülen und entsprechende Mandrins (0,5 und 1,0)	Fa Braun, Melsungen
Programmierbarer Kleincomputer Typ 700 B	Fa Wang, Frankfurt/Main
Programmierbarer Kleincomputer Typ 9815 A	Fa Hewlett Packard, Frankfurt/Main

2. Tierversuch

2.1. Versuchstiere

Männliche Wistar-Ratten (FW 49) durchschnittliches Gewicht 200 g	Fa Thomae, Biberach/Riss

2.2. Chemische Substanzen

Altrumin-Rattenfutter	Fa Altrumin, Lage/Lippe
Berodiät V/P_1 (variabel bilanzierbare Diät)	Fa Boehringer, Ingelheim
Edarene (hochkalorische Diätzusatznahrung mit niedrigem Protein- und Elektrolytgehalt)	Fa Wander, Frankfurt/Main
20 %ige Traubenzuckerlösung	Fa Fresenius, Bad Homburg
Ringerlösung DAB 7	Apotheke der Universität Würzburg
Ampuwa	Fa Fresenius, Bad Homburg

Isotonische Kochsalzlösung	Fa Fresenius, Bad Homburg
Äthanol 96 %ig p.a.	Fa Carl Roth, Karlsruhe
Chloroform zur Analyse (stabilisiert mit Äthanol)	Fa Merck, Darmstadt
[8(n) - ^{3}H] Theophylline, aquous solution - 2 % aethanol Spezifische Aktivität: 18,4 Ci/mmol (1 mCi/ml)	Fa Amersham Buchler, Braunschweig
Euphyllin 0,24^{R} - Ampullen	Fa Byk Gulden, Konstanz
Isonaphtyl-isothiocyanate (ANIT)	Fa Aldrich, Chemical Company Inc Milwaukee
Hepasamin^{R} = D-Galaktosamin - HCL	Fa Carl Roth, Karlsruhe
Rothiszint 33^{R}	Fa Carl Roth, Karlsruhe

2.3. Instrumente

Tri-Carb Szintillations Spektrometer Modell 3380	Fa Packard, Frankfurt/Main
Kühlzentrifuge Sorvall Superspeed RC 2 - B	Fa Ivan Sorvall Inc, Norwalk, Connecticut, USA
Ultraschallhomogenisator Micro Macro Omni-Mixer	Fa Branson Sonic Power, Danbury, Connecticut, USA
Zentrifuge Typ UI 2	Fa Heraeus Christ GmbH, Osterode/Harz
Schüttelmixer	Fa Hartenstein, Würzburg

IV METHODIK

1. Untersuchungen bei lebergesunden Versuchspersonen und bei leberkranken Patienten.

1.1. Lebergesunde Versuchspersonen

Als Kontrollgruppe für die Untersuchung mit Theophyllin stellten sich, nach vorheriger Aufklärung und Einverständniserklärung, drei freiwillige lebergesunde Assistenten sowie drei Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, die sich wegen anderer Erkrankungen ohne Leberbeteiligung in der Klinik befanden, zur Verfügung. Bei allen sechs Versuchspersonen lagen die Leberfunktionsproben und harnpflichtigen Substanzen im Normbereich. Ihnen wurde lediglich Theophyllin verabreicht. Die pharmakokinetischen Parameter für Hexobarbital bei Lebergesunden wurden den Ergebnissen früherer Untersuchungen entnommen (60).

1.2. Leberkranke Patienten (Tabelle 1 - 7)

Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Hexobarbital und Theophyllin in stationärer Behandlung der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, waren über Art und Zweck der Untersuchung aufgeklärt und hatten ihr Einverständnis gegeben.
Sie wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

1.2.1. Akute Hepatitis (Tabelle 1)

Untersucht wurden sechs Patienten im Alter zwischen 19 und 63 Jahren. Die Diagnose wurde durch typische Anamnese, Untersuchungsbefund und Laborparameter gesichert. Zwei der Patienten waren Raucher (H4 / H6), Patient H3 hatte bis zur Untersuchung regelmäßig ein theophyllinhaltiges Präparat (Bronchisan^{R}) eingenommen, Patient H2 litt zwar unter Asthma bronchiale, hatte jedoch nur Sympathikomimetika (Bronchospasmin^{R} und Berotec^{R}) eingenommen. Zwei der Patienten hatten eine sog. „Hippie-Hepatitis" bei Heroinabusus (H5 / H6).

1.2.2. Intra- und extrahepatische Cholestase (Tabelle 2 und 3)

Untersucht wurden acht Patienten im Alter zwischen 19 und 76 Jahren. Die Diagnose wurde durch typische Anamnese, Untersuchungsbefund, laborchemische Parameter, Röntgenuntersuchungen und ggf. Leberbiopsie gesichert. Bei zwei Patienten (CH1 / CH4) wurde die Untersuchung mit Theophyllin ein zweites Mal nach Einnahme von Phenobarbital (Luminal^{R}) über 3 Wochen durchgeführt. Ein Patient (CH8) hatte eine Medikation vor Versuchsbeginn (Phenytoin), die eine mögliche Beeinflussung der pharmakokinetischen Parameter vermuten ließ.

1.2.3. Dekompensierte und kompensierte Lebercirrhose (Tabelle 4 - 7)

Untersucht wurden zwölf Patienten im Alter zwischen 28 und 64 Jahren. Sieben Patienten hatten eine dekompensierte, fünf Patienten eine kompensierte Lebercirrhose. Die Diagnose wurde durch Anamnese, Untersuchungsbefund, laborchemische Parameter, Laparoskopie bzw. Leberbiopsie und evtl. röntgenologische und endoskopische Untersuchungen gesichert.
Drei Patienten (DCi 1 / DCi 5 / KCi 4) waren Raucher, zwei Patienten (DCi 2 / DCi 5) rauchten gelegentlich. Patient KCi 5 wurde nach portocavaler Shunt-Operation in die Gruppe der kompensierten Cirrhosen aufgenommen, da keine Zeichen einer Dekompensation mehr bestanden. Patient DCi 1 hatte eine Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention (Kreatinin 3,9 mg %).

1.3. Versuchsablauf

1.3.1. Allgemeine Bedingungen und Probengewinnung

Alle Patienten hatten eine Nahrungskarenz von mindestens 8 Stunden vor Untersuchungsbeginn eingehalten, 3 Stunden nach Untersuchungsbeginn wurde die erste Mahlzeit eingenommen. Während der gesamten Untersuchungszeit war es den Patienten untersagt, coffeinhaltige Getränke zu sich zu nehmen und zu rauchen.

Die Substanzen wurden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht: In 18 Fällen am 1. Tag Hexobarbital, am 2. Tag Theophyllin, in 6 Fällen in umgekehrter Reihenfolge. In 2 Fällen (CH 2 / KCi 5) lagen die Untersuchungen mehrere Wochen auseinander, in 2 Fällen (H 3 / DCi 2) wurde nur Theophyllin verabreicht.
Um Ungenauigkeiten durch unterschiedliche Resorption zu vermeiden, wurden die Substanzen mit einer Infusionspumpe in eine Armvene infundiert. Die Blutproben wurden durch eine Braunüle entnommen, die in eine Unterarmvene des anderen Armes plaziert wurde; sie wurde, soweit möglich, über den gesamten Untersuchungszeitraum dort belassen und jeweils mit einem passenden Mandrin verschlossen. Jeweils ca. 5 ml Vollblut wurden in heparinisierte Zentrifugengläschen aufgenommen und bei 5000 U/min. 10 min. lang zentrifugiert. Das Plasma wurde bei -20°C bis zur Aufarbeitung eingefroren.
Ein Aliquot des bei der Theophyllin - Untersuchung gewonnenen Urins wurde ebenfalls bis zur Bestimmung der Theophyllin-Metabolite bei -20°C tiefgefroren.

1.3.2. Untersuchung mit Theophyllin

Nach Entnahme einer Blutprobe zur Leerwertbestimmung wurden innerhalb 5 Minuten 240 mg Euphyllin^{R} (entsprechend 193,2 mg Theophyllin) infundiert. Nach Infusionsende wurde nach 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30 und 60 Minuten, sowie nach 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 48 und 72 Stunden Blut abgenommen.
Urin wurde über 24 Stunden in 4-Stunden-Portionen gesammelt.

1.3.3. Untersuchung mit Hexobarbital

Nach Entnahme einer Blutprobe zur Leerwertbestimmung wurde innerhalb einer Stunde Hexobarbital (Evipan-Na^{R}) in einer Dosis von 7,32 mg/kg Körpergewicht infundiert. Nach Infusionsende wurden nach 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 Minuten und 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24 und 48 Stunden Blutproben entnommen.
Zwei der Patienten erhielten nur die Hälfte der Dosis, da auf Grund der Leberfunktion (DCi 5 / KCi 5) eine stark verzögerte Elimination zu erwarten war.

1.4. Analytik

1.4.1. Vorbemerkung

Die Bestimmung der Theophyllin-Konzentrationen im Plasma, wie auch die Analyse der Urin-Metabolite wurden im Zentrum der Pharmakologie, Abteilung Klinische Pharmakologie, der Universität Frankfurt / Main durchgeführt.

1.4.2. Theophyllin-Konzentrationen im Plasma (49, 13, 47)

Die Bestimmung der Theophyllin-Plasmakonzentrationen wurde in einem Hochdruckflüssigkeitschromatographen der Firma Hewlett-Packard (Modell LC 1082 A) durchgeführt. Als interner Standard diente Acetonitril, das Hydroxypropyltheophyllin in einer Dosis von 100 mg/l enthielt. Plasma wurde mit Acetonitril im Verhältnis 1 : 1 versetzt, 30 Sekunden geschüttelt (so daß eine Enteiweißung und Extraktion stattfand) und bei 3500 U/min. 10 Minuten zentrifugiert. 10 bzw. 20 µl des Oberstandes wurden direkt in den Hochdruckflüssigkeitschromatographen injiziert. Die Bestimmung erfolgte im Vergleich mit selbst hergestellten Plasmalösungen bekannter Konzentration an einem reversed phase system (Rp 8 - Säule, Flußmittel: 0,02 molare KH_2PO_4-Lösung, pH 3,5 oder 0,004 molare Natriumacetat-Lösung, pH 4,0, mit 5 % Acetonitril).

1.4.3. Theophyllin-Konzentration im Urin und Bestimmung der Metabolite

Die Bestimmung der Theophyllin-Konzentration im Urin wurde, wie bei den Plasmaproben beschrieben, durchgeführt.
Zur Analyse der Urin-Metabolite (1-Methylharnsäure, 3-Methylxanthin, 1,3-Dimethylharnsäure) wurde der Urin bei 60°C eingeengt, mit Methanol extrahiert und original oder mit wässriger Lösung im Verhältnis 1 : 1 verdünnt in den Hochdruckflüssigkeitschromatographen injiziert. Als interner Standard wurde ein Acetat-Puffer ohne Acetonitril verwendet, so daß Hydroxypropyltheophyllin, Theophyllin und Coffein nur als minimale Peaks zu erkennen waren und die polaren Metabolite gut getrennt werden konnten.

1.4.4. Hexobarbital-Konzentrationen im Plasma

Die Bestimmung der Hexobarbital-Plasmakonzentrationen (Methode nach BREIMER, van ROSSUM, 2) wurde in einem Gas-Chromatographen der Firma Hewlett-Packard (Modell HP 5710 A) mit Stickstoffdetektor durchgeführt. (Technische Daten: Glassäule 1,8 m x 3,5 mm ID, mit 3 % QV-17 auf Gas-Chrom-Q (100 - 120 mesh) bepackt; Säulentemperatur 230°C, Temperatur am Injektionsort 250°C, am Detektor 350°C. Trägergas: Helium, 30 ml/min.; Detektor: Wasserstoff, 3ml/min., Luft 60 ml/min.). Als interner Standard diente eine wässrige Methohexital-Lösung (Konzentration: 100 mg/l).
1 ml Plasma wurde nach Versetzen mit 1 ml Aqua dest. und 0,1 ml interner Standardlösung zweimal mit 5 ml eines Gemisches aus Diäthyläther-Petroläther-Propanol-2 (VV 50/50/2) extrahiert. Die organischen Phasen wurden eingedampft und in 0,1 ml absolutem Äthanol aufgenommen. 2 - 3 µl dieser Lösung wurden in den Gas-Chromatographen injiziert.

1.5. Berechnungen der pharmakokinetischen Parameter

Mit Hilfe eines NONLIN-Computer-Programmes wurde der Plasmakonzentrationsverlauf von Hexobarbital und Theophyllin an ein offenes Zwei-Kompartiment-System angepaßt (RIEGELMAN et al. 41, 42, BREIMER et al. 1, 3, OGILVIE et al. 28, 29, CHRZANOWSKI, 7) und die pharmakokinetischen Parameter mit Hilfe eines Wang-Tischcomputers errechnet.
Die Grundlagen der pharmakokinetischen Berechnungen wurde den Arbeiten von GLADTKE / von HATTINGBERG und von DOST entnommen (9, 14).

1.6 Statistik

Die Berechnung der Mittelwerte und der Standardabweichungen der Einzelwerte sowie die Signifikanzberechnungen nach dem t-Test (Student) erfolgte mit dem programmierbaren Wang-Tischcomputer (Modell 700 B).

Pat. Nr.	Alter/ Geschl.	Gewicht (kg)	SGOT U/l	SGPT U/l	alkPh U/l	Bili mg%	Quick/ F V %	Fe µg%	HB_s-Ag	Raucher	Medikamente
Normalwerte:			- 18	- 22	60 - 170	-1.2	80 - 120	60 - 160			
H 1	43/♂	68.6	132	729	423	9.8	58/108	163	neg	Ø	Ø
H 2	47/♂	79.0	1640	1800	500	24.3	55/ -	260	pos	Ø	Reproterol-HCl Berotec^R
H 3	63/♂	45.0	720	1029	389	12.8	66/90	300	neg	Ø	Bronchisan^R (enthält THEO)
H 4	20/♂	74.5	651	621	347	10.7	63/ -	230	pos	+	Ø
H 5	21/♂	64.0	29	38	210	2.2	80/ -	268	neg	Ø	"Drogen"
H 6	19/♂	75.0	424	580	311	1.9	65/ -	213	neg	+	"Drogen"

Tab. 1: Patienten mit akuter Virushepatitis.(Die nicht in der Tab. aufgeführten Kreatininwerte lagen zwischen 0.9 und 1.2 mg%).

Pat. Nr.	Alter/ Geschl.	Gewicht (kg)	alkPh U/l	y GT U/l	Bili mg%	SGOT U/l	SGPT U/l	Chol mg%	Cu µg%	Raucher	E=extrahepatisch I=intrahepatisch
Normalwerte			60 - 170	- 28	-1.2	- 18	- 22	140-260	65 - 160		
CH 1/I	52/♀	60.8	979	640	9.6	100	160	319	207	Ø	I
CH 1/II	"	54.8	1332	231	6.7	37	63	159	209	Ø	I
CH 2	57/♂	76.9	331	305	2.2	30	56	401	179	(+)	E
CH 3	68/♀	47.2	1486	399	20.2	84	201	699	270	Ø	E
CH 4/I	61/♀	68.3	390	31	6.7	98	243	264	189	Ø	I
CH 4/II	"	71.1	289	50	1.0	29	80	287	220	Ø	I
CH 5	27/♂	75.0	340	145	1.2	50	92	273	148	Ø	E
CH 6	76/♂	58.1	826	337	7.7	34	45	317	200	Ø	E
CH 7	59/♀	55.1	268	364	1.6	30	36	357	124	Ø	E
CH 8	19/♂	75.6	262	184	0.3	12	26	132	139	Ø	I

Tab. 2: Patienten mit extra- und intrahepatischer Cholestase.(Die nicht in der Tab. aufgeführten Kreatininwerte lagen zwischen 0.8 und 1.2 mg%).

Pat. Nr.	Krankheitsbild	Medikation bis zur Untersuchung
CH 1	Zust. n. Cholecystektomie.Dringender Verd. a. primär-biliäre Cirrhose.Histologisch Zeichen einer Virushe-patitis.	I: Phenobarbital,Prednisolon,Colestyramin II: Medroxyprogesteron(Clinovir^{R})
CH 2	Chronisch-rezidivierende Cholangitis bei Zust. n. Cholecystektomie.	Colestyramin
CH 3	Chronisch-rezidivierende Cholangitis und Stenose des ductus choledochus bei Zust. n. Cholecystektomie	Minocyclin, Digoxin, Dihydralazin, Meto-clopramid
CH 4	Intrahepatische Cholestase nach Neo-Gilurytmal^{R}	I:Digoxin, Rytmodul^{R} II:Phenobarbital
CH 5	Chronische Cholangitis bei Zust. n. Cholecystektomie Zust. n. Splenektomie bei Milzvenenthrombose nach aku-ter Pankreatitis.	Ø
CH 6	Adeno-Carcinom im Papillenbereich.Cholelithiasis.	Digoxin, Minocyclin, Piracetam
CH 7	Cholelithiasis.Dringender Verd. a. Choledochuskon-krement	Digitoxin, Bromhexin, Minocyclin, Dicu-marol, Insulin
CH 8	Intrahepatische Cholestase bei regelmäßiger Einnahme von Antiepileptika	Barbexaclon, Phenytoin, Oxytetracyclin

Tab. 3: Patienten mit extra- und intrahepatischer Cholestase

Pat. Nr.	Alter/ Geschl.	Gewicht (kg)	SGOT U/l	SGPT U/l	y GT U/l	Bili mg%	Alb g%	y-Glob g%	Quick/ F V %	Thromb	Raucher	Alkohol
Normalwerte:			- 18	- 22	- 28	-1.2	3.8-5.2	0.8-1.5	80 - 120	100 000-300 000		
DCi 1	50/♂	64.5	36	24	99	28.7	2.45	0.62	23/40	132000	+	+
DCi 2	44/♂	72.3	43	35	20	0.5	3.76	2.33	31/13	112 200	(+)	+
DCi 3	45/♂	70.2	18	19	74	1.5	3.64	1.96	43/36	81 400	Ø	+
DCi 4	43/♀	61.5	66	48	108	9.0	3.05	2.44	34/19	62 700	Ø	+
DCi 5	44/♂	91.2	141	146	34	6.1	4.64	2.83	31/ -	104 500	+	+
DCi 6	28/♀	58.6	37	21	157	1.0	3.05	3.46	37/32	236 500	Ø	Ø
DCi 7	64/♀	83.0	60	72	48	0.8	2.52	3.03	27/16	59 400	Ø	Ø

Tab. 4: Patienten mit dekompensierter Lebercirrhose.(Die in der Tab. nicht aufgeführten Kreatininwerte lagen zwischen 0.6 und 1.3 mg%,Pat. DCi 1 hatte einen erhöhten Wert von 3.9 mg%).

Pat. Nr.	Krankheitsbild	Ösophagus-varizen	Blutung	Aszites	Medikation bis zur Untersuchung
DCi 1	Alkoholische Lebercirrhose	Ø	Ø	+	Lactulose, Vitamin K, Frischplasma
DCi 2	Alkoholische Lebercirrhose	+	+	+	Lactulose, Spironolacton Cimetidin
DCi 3	Posthepatitische Lebercirrhose	+	+	Ø	Lactulose, Cimetidin, Neomycin
DCi 4	Alkoholische Lebercirrhose	+	+	+	Lactulose, Neomycin
DCi 5	Alkoholische Lebercirrhose	+	+	+	Digoxin, Spironolacton, Etozolin, K^+
DCi 6	Posthepatitische Lebercirrhose	+	Ø	Ø	Neomycin,Eisen,Doxycyclin
DCi 7	Lebercirrhose bei persistierender HB_s-Ag positiver Hepatitis	Ø	Ø	+	Digoxin, Oxacepam, Amitriptylin

Tab. 5: Patienten mit dekompensierter Lebercirrhose

Pat. Nr.	Alter/ Geschl.	Gewicht (kg)	SGOT U/l	SGPT U/l	y GT U/l	Bili mg%	Alb g%	y-Glob g%	Quick/ F V %	Thromb	Raucher	Alkohol
Normalwerte:			- 18	- 22	- 28	-1.2	3.8-5.2	0.8-1.5	80-120	100 000-300 000		
KCi 1	60/♂	74.8	65	188	67	0.8	3.2	1.4	66/ -	190 300	Ø	(+)
KCi 2	62/♀	70.2	39	56	144	2.9	2.74	1.36	59/130	412 500	Ø	Ø
KCi 3	53/♀	77.0	64	128	60	1.1	4.87	1.33	33/22	86 900	Ø	Ø
KCi 4	39/♂	77.6	17	25	93	0.4	3.9	1.4	76/ -	286 000	+	+
KCi 5	58/♂	94.5	15	8	22	1.4	3.61	1.96	36/28	115 200	(+)	+

Tab. 6: Patienten mit kompensierter Lebercirrhose.(Die nicht in der Tab. aufgeführten Kreatininwerte lagen zwischen 0.8 und 1.0 mg%).

Pat. Nr.	Krankheitsbild	Medikation bis zur Untersuchung
KCi 1	Fortschreitende Lebercirrhose auf dem Boden einer chronisch-aggressiven Hepatitis, Zust. n. HB_s-Ag-positiver Hepatitis	Lactulose, Neomycin, Prednisolon
KCi 2	In Entwicklung begriffene sekundär-biliäre Lebercirrhose bei Choledochuskonkrement	Minocyclin, K^+
KCi 3	Beginnende Lebercirrhose bei persistierender HB_s-Ag-positiver Hepatitis	Ø
KCi 4	Beginnende alkoholische Lebercirrhose	Ø
KCi 5	Alkoholische Lebercirrhose, Zust. n. Anlegen eines porto-cavalen Shunts vor 5 Jahren	Lactulose, Neomycin

Tab. 7: Patienten mit kompensierter Lebercirrhose

2. Tierversuch

2.1. Umweltbedingungen und Nahrung

Die Ratten wurden in einem gleichmäßig temperierten Raum bei 25°C in Stoffwechselkäfigen gehalten. Sie erhielten in den ersten zwei Versuchstagen, sowie am 6. und 7. Tag eine „Edarene"-Diät in beliebiger Menge (Ansatz: 90 g Bero-Diät V/P_1, 180 g Edarene, 250 ml Ringerlösung, Aqua dest. ad 1000 ml). Am 3. und 8. Tag - an diesen Tagen wurde jeweils radioaktiv markiertes Theophyllin verabreicht - erhielten sie eine Glukose-Elektrolyt-Lösung ad libidum (Ansatz: 200 g Glukose, 600 ml Ringerlösung, Aqua dest. ad 2000 ml), am 4./5. und 9./10. Tag jeweils gemahlenes Rattenfutter und Leitungswasser ad libidum.

2.2. Versuchsablauf

2.2.1. Erster Versuchsdurchgang

Am 3. Tag wurde jedem Tier per Schlundsonde 1 ml folgender Lösung verabreicht: 0,01 ml ^{3}H-Theophyllin, 0,417 ml Euphyllin^R (entsprechend 8 mg Theophyllin), Aqua dest. ad 1,0 ml. Der Urin wurde fraktioniert nach 2, 4, 8, 12, 16, 24, 36 und 48 Stunden gesammelt, sein Volumen gemessen und von jeder Fraktion 0,1 ml (bzw. 0,5 ml ab der 16. Stunde) zur Radioaktivitätsmessung eingesetzt. Bis zur Aufarbeitung wurden die Proben bei -20°C aufbewahrt.

Am 6. Tag erhielten 6 Ratten (163 - 224 g Körpergewicht) Anit in einer Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht (Zubereitung: 100 mg Anit in 10 ml angewärmten Olivenöl gelöst). Die Applikation erfolgte per Schlundsonde. 6 weiteren Tieren (173 - 229 g Körpergewicht) wurde Galaktosamin in einer Dosis von 1 g/kg Körpergewicht intraperitoneal injiziert (Zubereitung: 100 mg Galaktosamin in 1 ml isotonischer Kochsalzlösung gelöst).

Am 8. Tag erhielten die 12 Ratten erneut in der oben angegebenen Weise ^{3}H-Theophyllin, der Urin wurde nach 2, 4, 8, 12, 16, 24, 33, 48 und 56 Stunden gesammelt und wie beschrieben verarbeitet.

Zwei der mit Galaktosamin behandelten Tiere (Nr. 6/10) verstarben nach 12 bzw. 24 Stunden.

2.2.2. Zweiter Versuchsdurchgang

Da einerseits im 1. Versuchsdurchgang zwei der mit Galaktosamin behandelten Tiere verstorben waren und andererseits die Ergebnisse die Frage aufwarfen, welcher Anteil der applizierten Theophyllin-Dosis durch den Stuhl ausgeschieden wird, führten wir einen zweiten Versuch durch, der im Prinzip, wie in 2.2.1. beschrieben, ablief. Alle 8 Ratten erhielten jedoch Galaktosamin. Der Urin wurde jeweils nach den ^{3}H-Theophyllin-Gaben fraktioniert nach 2, 4, 8, 12, 16, 24, 36 und 48 Stunden gesammelt, zusätzlich wurde der in diesem Zeitraum abgesetzte Stuhl je Tier gesammelt und bis zur Aufbereitung bei -20^{o}C aufbewahrt.
Eine mit Galaktosamin vorbehandelte Ratte (Nr. 15) starb 16 Stunden nach der Theophyllin-Gabe.

2.3. Bestimmung der im Urin und Stuhl ausgeschiedenen Radioaktivität

2.3.1. Messung der Radioaktivität

Alle Radioaktivitätsmessungen wurden in einem Tri-Carb-Szintillations-Spektrophotometer (Modell 3380) der Firma Hewlett-Packard durchgeführt. Als Szintillationsflüssigkeit diente Rothoszint 33^{R} der Firma Roth.

2.3.2. Bestimmung der applizierten Dosis

Vor jeder ^{3}H-Theophyllin-Gabe wurden 10 µl der verabreichten Lösung (siehe 2.2.1.) im Szintillations-Spektrophotometer zum Zählen eingesetzt. Das Ergebnis wurde auf die insgesamt applizierte Menge von 1 ml umgerechnet.

2.3.2. Urin

Von den fraktioniert gesammelten Urin-Proben wurden 0,1 ml bzw. 0,5 ml (ab 16. Stunde) nach Zugabe von 8 ml Rothoszint 33^{R} zum Zählen eingesetzt. Das Ergebnis wurde jeweils auf die Gesamtmenge der Urinfraktionen umgerechnet und in Prozent der applizierten Dosis angegeben.

2.3.3. Stuhl

2.3.3.1. Vorversuch

In einem Vorversuch wurde die Wiederfindung von ^{3}H-Theophyllin in einer wässrigen Stuhlaufschwemmung geprüft; ferner wurde der durch Chloroform extrahierbare Anteil an der Gesamtradioaktivität bestimmt. Dazu wurde der Stuhl einer nicht mit Theophyllin behandelten Ratte mit 10 µl der in Absatz 2.2.1. beschriebenen Lösung gründlich vermischt und nach 24 Stunden aufgearbeitet.

2.3.3.2. Aufarbeitung des Stuhles

2.3.3.2.1. Wässrige Aufschwemmung

Der gesamte über 48 Stunden abgesetzte Stuhl jeder Ratte wurde gewogen und mit jeweils 10 ml Aqua dest. aufgeschwemmt. Nach 24 Stunden wurden die Suspensionen jeweils 2 Minuten mit der Hand geschüttelt. Nach weiteren 24 Stunden und nach Umfüllen in Zentrifugen-Gläser wurde jede Portion 3 x 5 sec. beschallt. Von dem Homogenat wurden 200 µl zum Zählen abpipettiert (dies war bei einigen Proben nicht möglich, da Stuhlpartikel die Pipette verstopften). Das restliche Homogenat wurde in einer Kühlzentrifuge 7 Minuten bei 6000 U/min. zentrifugiert, von dem Überstand wurden erneut 200 µl zum Zählen abpipettiert.
Zur Erniedrigung des Quenchs wurden den Proben des Homogenats und des Überstandes 2 ml eines Äthanol-Wasser-Gemisches (VV 1/1) beigefügt. Die Zählergebnisse wurden auf 10 ml wässrige Suspension umgerechnet.

2.3.3.2.2. Chloroform-Extraktion

Jeweils 1 ml des Überstandes wurde mit 2 ml Chloroform versetzt, auf einem Mixer 30 sec. geschüttelt, in einer Zentrifuge 6 min. bei 4000 U/min. zentrifugiert. Die Chloroform-Phase wurde abpipettiert und davon wieder 200 µl zum Zählen eingesetzt. Der Vorgang wurde noch zweimal wiederholt.
Die Ergebnisse der 3 Extrektionen wurden addiert und auf die Gesamtmenge von 10 ml wässrige Suspension umgerechnet.

2.4. Statistik

Die Berechnungen der Mittelwerte und Standardabweichungen der Einzelwerte, sowie die Berechnung der Halbwertszeiten mittels einer linearen Regressionsgeraden wurden mit einem Wang-Kleincomputer, die Signifikanzberechnung mit Hilfe des gepaarten t-Test nach Student in einem Hewlett-Kleincomputer durchgeführt.

V. ERGEBNISSE

1. Untersuchungen beim Menschen

1.1. Pharmakokinetische Parameter von Theophyllin

1.1.1. Halbwertszeit ($t_{1/2}$) - Tabelle 8, 10 - 13, Abbildung 3

Die Halbwertszeit lag bei den lebergesunden Probanden im Mittel bei 7,73 ± 1,3 Stunden.
Bei 4 Patienten mit akuter Virus-Hepatitis (H1 - H4) war sie mit 19,23 ± 1,34 Stunden signifikant verlängert, bei 2 Patienten mit einer „Hippie-Hepatitis" lag sie mit 5,15 ± 0,64 Stunden deutlich niedriger.
Die Halbwertszeit für die Patienten mit intra- und extrahepatischer Cholestase betrug 12,3 ± 8,1 Stunden, bzw. 14,43 ± 8,65 Stunden, wenn man die 3 Patienten, bei denen eine Induktion durch entsprechende Vormedikation vermutet werden kann (siehe IV - 1.1.2.2.), nicht berücksichtigt. Bei großer Streuung der Einzelwerte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zu den Normalwerten.
Bei den Patienten mit kompensierter Lebercirrhose war die Halbwertszeit mit 11,9 ± 7,4 Stunden nicht signifikant erhöht, bei den Patienten mit dekompensierter Lebercirrhose mit 65,4 ± 29,1 Stunden jedoch signifikant verlängert.

1.1.2. Totale Clearance (K_{el}), Tabelle 8, 10 - 13, Abbildung 3

Die Theophyllin-Clearance lag bei den lebergesunden Versuchspersonen im Mittel bei 37,85 ± 13,6 ml/kg/h.
Bei 4 Patienten mit Hepatitis (H1 - H4) war sie mit 20,98 ± 2,82 ml/kg/h signifikant eingeschränkt, bei den 2 Patienten mit „Hippie-Hepatitis" mit 73,65 ± 9,4 ml/kg/h erhöht.
Bei den Patienten mit Cholestase war die Clearance mit 44,8 ± 28,7 bzw. 38,94 ± 24,02 ml/kg/h (siehe V - 1.1.1.) mäßig, jedoch nicht signifikant erhöht.

Bei den Patienten mit kompensierter Lebercirrhose betrug sie 38,1 ± 25,6 ml/kg/h und lag damit im Normbereich. Bei den Patienten mit dekompensierter Lebercirrhose war sie mit 7,1 ± 3,3 ml/kg/h signifikant eingeschränkt.

1.1.3. Fiktives Verteilungsvolumen (V_{Dss}) - Tabelle 8, 10 - 13

Das fiktive Verteilungsvolumen lag bei den lebergesunden Probanden bei 0,41 ± 0,12 l/kg.
Bei den Patienten mit Hepatitis war es mit 0,57 ± 0,08 l/kg, bei den Patienten mit Cholestase mit 0,55 ± 0,1 l/kg und bei den Patienten mit dekompensierter Lebercirrhose mit 0,59 ± 0,15 l/kg signifikant vergrößert.
Patienten mit kompensierter Lebercirrhose hatten im Vergleich zu den Kontrollpersonen mit 0,45 ± 0,05 l/kg ein nur leicht vergrößertes V_{Dss} (n. s.).

1.2. Pharmakokinetische Parameter von Hexobarbital

Die Mittelwerte und Einzelwerte der gesunden Versuchspersonen zur Signifikanz-Berechnung werden den Arbeiten von BREIMER et al. (3) und ZILLY et al. (60) entnommen.

1.2.1. Halbwertszeit ($t_{1/2}$) - Tabelle 9 - 12, 14, Abbildung 4

Die Halbwertszeit für Hexobarbital lag bei den lebergesunden Versuchspersonen im Mittel bei 5,67 ± 1,84 h (n = 22).
Bei den 3 Patienten mit akuter Virushepatitis (H1, H2, H4) lag sie mit 5,69 ± 4,37 h im vergleichbaren Bereich, bei den 2 Patienten mit „Hippie-Hepatitis" war sie mit 4,37 ± 2,47 h kürzer, signifikante Veränderungen zur Norm ergaben sich nicht.
Die durchschnittliche Halbwertszeit bei den Cholestasen lag bei 4,48 ± 2,13 h bzw. 5.05 ± 1,91 h (siehe V - 1.1.1.), die 3 Patienten, bei denen eine „Induktion" zu diskutieren ist, hatten eine kürzere Halbwertszeit (3,14 ± 2,38 h). Eine signifikante Differenz ergab sich jedoch noch nicht.

Bei den Patienten mit kompensierter Lebercirrhose betrug die Halbwertszeit 10,45 ± 7,97 h (n.s.), bei den dekompensierter Lebercirrhosen war sie mit 14,8 ± 3,1 h signifikant verlängert.

1.2.2. Totale Clearance (K_{el}) - Tabelle 9 - 12, 14, Abbildung 4

Die Clearance für Hexobarbital betrug bei den lebergesunden Versuchspersonen 199,2 ± 59,4 ml/kg/h (n = 22).
Bei den Patienten mit akuter Hepatitis lag sie mit 267,6 ± 29,74 ml/kg/h (H1, H2, H4) bzw. 226,5 ± 42,o ml/kg/h (H5, H6) im Bereich der gesunden Versuchspersonen.
Die Patienten mit Cholestase, bei denen keine sog. induzierende Medikation verabreicht worden war, hatten eine Clearance von 286,89 ± 131,88 ml/kg/h (n.s.). Die 3 Patienten, bei denen eine „Induktion" durch Phenobarbital oder Phenytoin vermutet werden kann, zeigten eine gegenüber der Norm signifikant erhöhte Clearance von 833,6 ± 35,28 ml/kg/h.
Bei den Patienten mit kompensierter Lebercirrhose lag die Clearance bei 135,4 ± 81,4 ml/kg/h und damit im Bereich der Kontrollpersonen.
Bei den Patienten mit dekompensierter Lebercirrhose war sie mit 75,4 ± 15,99 ml/kg/h signifikant eingeschränkt.

1.2.3. Fiktives Verteilungsvolumen (V_{Dss}) - Tabelle 9 - 12, 14

Das fiktive Verteilungsvolumen für Hexobarbital lag bei den lebergesunden Probanden bei 1,25 ± 0,24 l/kg (n = 22).
Bei den Patienten mit Hepatitis (1,54 ± 1,07 l/kg), bei den Patienten mit Cholestase (1,65 ± 0,9 l/kg) und bei den Patienten mit kompensierter Lebercirrhose (1,25 ± 0,6 l/kg) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Normalpersonen.
Bei den Patienten mit dekompensierter Lebercirrhose war das fiktive Verteilungsvolumen mit 1,51 ± 0,2 l/kg signifikant erhöht.

1.3. Vergleiche von Theophyllin (Theo) und Hexobarbital (Hexo)

Bei der Gegenüberstellung der Theo- und Hexo-Clearance, sowie der Halbwertszeiten von Theo und Hexo bei allen untersuchten leberkranken Patienten zeigte sich jeweils eine noch signifikante Korrelation ($r = 0{,}499$ / Abbildung 5, $r = 0{,}505$ / Abbildung 6).
Bei den einzelnen Krankheitsgruppen ergaben sich folgende Unterschiede (Tabelle 15):

1.3.1. Hepatitis

Bei der akuten Hepatitis fand man die Theo-Halbwertszeit auf das zweieinhalbfache gegenüber den Lebergesunden verlängert, die Clearance auf etwa die Hälfte eingeschränkt. Die Hexo-Halbwertszeit und die Clearance waren nicht verändert. Bei der „Hippie-Hepatitis" waren sowohl die Theo-Halbwertszeit als auch die Hexo-Halbwertszeit verkürzt, die Clearance für Theo fast doppelt so hoch wie bei Lebergesunden, für Hexo nur gering vergrößert.

1.3.2. Cholestase

Bei den Patienten mit Cholestase, bei denen zuvor keine Medikamente verabreicht worden waren, von denen eine „induzierende" Wirkung auf das arzneimittelabbauende mikrosomale Enzym-System der Leber bekannt ist, war die Theo-Halbwertszeit ca. 1,8-fach verlängert, die Hexo-Halbwertszeit leicht verkürzt; die Theo-Clearance zeigte sich unverändert, die Hexo-Clearance war auf das ca. 1 1/2-fache gesteigert.
Bei den Cholestase-Patienten, bei denen eine „Induktion" erwartet werden konnte, war die Theo-Halbwertszeit nur gering, die Hexo-Halbwertszeit fast auf die Hälfte verkürzt; die Clearance war für Theo 1 1/2-fach, für Hexo 4-fach vergrößert.

1.3.3. Lebercirrhose

Bei den kompensierten Lebercirrhosen waren die Halbwertszeiten für Hexo und Theo jeweils 1 1/2- bis 2-fach verlängert, die Theo-Clearance unverändert gegenüber den Lebergesunden, die Hexo-Clearance um ca. 30 % gegenüber Lebergesunden eingeschränkt.
Bei den dekompensierten Lebercirrhosen war die Theo-Halbwertszeit 8 1/2-fach, die Hexo-Halbwertszeit 2 1/2-fach verlängert, die Clearance von Theo um 80 %, von Hexo um 40 % eingeschränkt.

1.4. Ausscheidung von Theophyllin und seinen Metaboliten im 24-Stunden-Urin

1.4.1. Ausscheidung von Theophyllin im 24-Stunden-Urin (Tabelle 16 und 17)

Die lebergesunden Versuchspersonen hatten nach 24 Stunden 15,1 $\pm$ 0,75 % der applizierten Theophyllin-Dosis in Form von unverändertem Theophyllin ausgeschieden, die Patienten mit akuter Virushepatitis 7,7 $\pm$ 1,4 %, die Patienten mit Cholestase 12,1 $\pm$ 10,3 %, die Patienten mit kompensierter Lebercirrhose 6,5 $\pm$ 2,7 %, die Patienten mit dekompensierter Lebercirrhose 7,97 $\pm$ 4,5 %, die Ausscheidung bei den Leberkranken lag damit niedriger als bei den Kontrollen.

1.4.2. Veränderungen des Metabolit-Musters bei den einzelnen Krankheitsgruppen

Der Metabolisierungsweg von Theophyllin ist in Abbildung 7 dargestellt. Bei den lebergesunden Versuchspersonen entfielen 9,5 $\pm$ 7,8 % der ausgeschiedenen Xanthin-Derivate (Theophyllin und Metabolite) auf unverändertes Theophyllin, bei den Patienten mit Hepatitis nur 3,3 $\pm$ 1,2 %, bei den Patienten mit kompensierter Lebercirrhose 4,2 $\pm$ 3,0 %. Bei den Patienten mit Cholestase und dekompensierter Lebercirrhose lag der Anteil an unverändertem Theo etwa gleich wie bei Lebergesunden. Der Anteil von 1-Methylharnsäure (1-MHS) betrug bei Lebergesunden 23,9 $\pm$ 20,0 %. Bei den Patienten mit dekompensierter Lebercirrhose

lag er mit 83,4 ± 12,5 % am höchsten, bei Hepatitis betrug er 79,7 ± 9,3 %, bei Cholestase 69,15 ± 27,7 %, bei kompensierter Lebercirrhose 63,4 ± 26,2 %. Er war damit jeweils größer als bei den Versuchspersonen.

Im Gegensatz dazu war der Anteil von 3-Methylxanthin (3-MX) bei Lebergesunden mit 37,5 ± 10,6 % am höchsten, bei dekompensierten Lebercirrhosen mit 0,3 ± 0,6 % sehr niedrig. Auch bei Hepatitis lag er mit 3,4 ± 5,7 %, bei Cholestase mit 11,2 ± 21,6 %, bei kompensierten Lebercirrhose mit 13,9 ± 7,2 % deutlich unter dem Bereich der Gesunden.

Die 1,3-Dimethylharnsäure (1,3-DMH) wurde von Lebergesunden zu 29,5 ± 0,7 % ausgeschieden, von Patienten mit Hepatitis zu 13,7 ± 9,0 %, von Patienten mit Cholestase zu 9,85 ± 7,0 %, von Patienten mit kompensierter Lebercirrhose zu 18,6 ± 18,2 %, mit dekompensierter Lebercirrhose zu 7,3 ± 3,9 %. Die Ausscheidung bei Leberkranken war also ebenfalls gegenüber den Normalpersonen reduziert.

Name	Dosis ml/kg	$t_{1/2}$ h	Clearance ml/kg/h	V_{Dss} l/kg
R.A.	3.64	6.8	53.5	0.52
P.M.	2.41	10.0	24.7	0.36
H.F.	3.06	7.2	54.0	0.57
R.E.	2.41	7.6	22.1	0.24
Z.W.	2.84	6.4	36.2	0.34
B.G.	2.61	8.4	36.6	0.45
M W	2.83	7.73	37.85	0.41
± SD	± 0.47	± 1.30	± 13.60	± 0.12

Tab. 8: Pharmakokinetische Parameter von Theophyllin bei Lebergesunden (n = 6).

	Dosis ml/kg	$t_{1/2}$ h	Clearance ml/kg/h	V_{Dss} l/kg
M W	7.32	5.67	199.2	1.25
± SD		± 1.84	± 59.4	± 0.24

Tab. 9: Pharmakokinetische Parameter von Hexobarbital bei Lebergesunden (n = 22), nach Zilly et al (60).

	THEOPHYLLIN				HEXOBARBITAL			
Pat. Nr.	appl.D. mg/kg	$t_{1/2}$ h	Clearance mg/kg/h	V_{Dss} l/kg	appl.D. mg/kg	$t_{1/2}$ h	Clearance mg/kg/h	V_{Dss} l/kg
H 1	2.81	21.13	23.5	0.72	7.32	3.47	265.8	1.03
H 2	2.44	18.8	19.4	0.52	7.32	10.72	238.8	3.41
H 3	4.29	19.0	17.8	0.49	-	-	-	-
H 4	2.59	18.0	23.2	0.60	7.32	2.88	298.2	1.24
H 5	3.02	5.6	67.0	0.54	7.32	6.12	196.8	1.25
H 6	2.57	4.7	80.3	0.54	7.32	2.62	256.2	0.76
M W	2.95	14.54	38.53	0.57	7.32	5.16	251.2	1.54
± SD	± 0.69	± 7.35	± 27.60	± 0.08		± 3.4	± 37.3	± 1.07

Tab. 10: Pharmakokinetische Parameter von Theophyllin und Hexobarbital bei Patienten mit akuter Hepatitis

	THEOPHYLLIN				HEXOBARBITAL			
Pat. Nr.	appl.D. mg/kg	$t_{1/2}$ h	Clearance mg/kg/h	V_{Dss} l/kg	appl.D. mg/kg	$t_{1/2}$ h	Clearance mg/kg/h	V_{Dss} l/kg
o CH 1/I	3.17	11.0	31.7	0.50	7.32	1.38	794.4	0.76
o CH 1/II	3.52	7.6	55.4	0.60	7.32	6.65	217.8	1.90
+ CH 2	2.51	24.1	14.0	0.49	7.32	7.16	128.4	1.14
+ CH 3	4.09	15.4	33.7	0.75	7.32	4.73	227.4	1.30
o CH 4/I	2.83	27.9	12.3	0.50	7.32	5.38	381.6	2.61
o CH 4/II	2.71	7.7	39.9	0.45	7.32	5.85	843.6	3.63
+ CH 5	2.57	6.3	76.6	0.69	7.32	2.67	265.2	0.78
+ CH 6	3.32	6.8	54.6	0.54	7.32	2.35	532.8	1.46
+ CH 7	3.50	12.9	26.0	0.48	7.32	6.38	255.0	1.91
o Ch 8	2.55	3.3	104.1	0.50	7.32	2.20	862.8	1.02
M W	3.07	12.3	44.8	0.55	7.32	4.48	450.9	1.65
± SD	± 0.53	± 8.1	± 28.7	± 0.10		± 2.13	± 285.7	± 0.90

Tab. 11: Pharmakokinetische Parameter von Theophyllin und Hexobarbital bei Patienten mit extra (+) - bzw. intra (o) - hepatischer Cholestase. CH 1/II und CH 4/I nach Phenobarbitalbehandlung.

	THEOPHYLLIN				HEXOBARBITAL			
Pat. Nr.	appl.D. mg/kg	$t_{1/2}$ h	Clearance mg/kg/h	V_{Dss} l/kg	appl.D. mg/kg	$t_{1/2}$ h	Clearance mg/kg/h	V_{Dss} l/kg
DCi 1	2.99	100.7	5.2	0.76	7.32	11.28	84.6	1.37
DCi 2	2.67	82.2	4.6	0.54	-	-	-	-
DCi 3	2.75	48.5	9.4	0.66	7.32	17.13	59.4	1.46
DCi 4	3.14	51.2	9.4	0.70	7.32	18.93	68.4	1.70
DCi 5	2.12	102.3	3.7	0.55	3.66	11.93	103.2	1.78
DCi 6	3.29	32.8	12.4	0.59	7.32	13.23	71.4	1.27
DCi 7	2.33	39.8	5.2	0.30	7.32	16.32	65.4	1.46
M W	2.76	65.4	7.1	0.59	6.80	14.80	75.4	1.51
± SD	± 0.42	± 29.1	± 3.3	± 0.15	± 1.38	± 3.09	± 16.0	± 0.20
KCi 1	2.58	8.3	36.4	0.43	7.32	2.88	223.2	0.64
KCi 2	2.76	3.8	77.5	0.42	7.32	8.85	212.4	2.17
KCi 3	2.51	19.4	15.4	0.43	7.32	13.20	67.2	1.17
KCi 4	2.49	8.1	45.5	0.53	7.32	4.53	129.0	0.84
KCi 5	2.03	20.1	15.9	0.46	3.66	22.77	45.0	1.41
M W	2.47	11.9	38.1	0.45	6.59	10.45	135.4	1,25
± SD	± 0.27	± 7.4	± 25.6	± 0.05	± 1.64	± 7.97	± 81.4	± 0.60

Tab. 12: Pharmakokinetische Parameter von Theophyllin und Hexobarbital bei Patienten mit dekompensierter (n=7/DCi) und kompensierter (n=5/KCi) Lebercirrhose.

THEOPHYLLIN	$t_{1/2}$ h	Clearance ml/kg/h	V_{Dss} l/kg
Hepatitis (n=4)	19.23 ** ± 1.34	20.98 * ± 2.82	0.57 * ± 0.08
Cholestase (n=7)	14.43 ± 8.65	38.94 ± 24.02	0.55 * ± 0.10
Lebercirrhose kompensiert (n=5)	11.90 ± 7.40	38.10 ± 25.60	0.45 ± 0.05
dekompensiert (n=7)	65.40 ** ± 29.10	7.10 ** ± 3.30	0.59 * ± 0.15
Lebergesunde	7.73 ± 1.30	37.85 ± 13.60	0.41 ± 0.12

Tab. 13: Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter von Theophyllin bei leberkranken und -gesunden Versuchspersonen. (Signifikanz gegenüber Lebergesunden: * $p < 0.05$, ** $p \ll 0.05$).

HEXOBARBITAL	$t_{1/2}$ h	Clearance ml/kg/h	V_{Dss} l/kg
Hepatitis (n=3)	5.69 ± 4.37	267.60 ± 29.74	1.54 ±1.07
Cholestase (n=7)	5.05 ± 1.91	286.89 ± 131.88	1.65 ± 0.90
Lebercirrhose kompensiert (n=5)	10.45 ± 7.97	135.40 ± 81.40	1.25 ± 0.60
dekompensiert (n=6)	14.80 ** ± 3.09	75.40 ** ± 15.99	1.51 * ± 0.20
Lebergesunde (n=22)	5.67 ± 1.84	199.20 ± 59.40	1.25 ± 0.24

Tab. 14: Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter von Hexobarbital bei leberkranken und -gesunden Versuchspersonen

Patienten	THEOPHYLLIN		HEXOBARBITAL	
	$t_{1/2}$	Clearance	$t_{1/2}$	Clearance
Lebergesunde	7.73h ≙ 100 %	37.85ml/kg/h ≙ 100 %	5.67h ≙ 100 %	199.2ml/kg/h ≙ 100 %
Hepatitis ohne Drogenabusus	249 %	55 %	100 %	134 %
"Hippie"- Hepatitis	67 %	195 %	77 %	114 %
Cholestase ohne "Induktion"	187 %	103 %	89 %	144 %
"induzierte" Cholestase	95 %	155 %	55 %	418 %
kompensierte Lebercirrhose	154 %	101 %	184 %	68 %
dekompensierte Lebercirrhose	846 %	19 %	261 %	38 %

Tab. 15: Veränderungen der Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) und Clearancewerte von Theophyllin und Hexobarbital bei den einzelnen Patientengruppen in Prozent, wobei die Normalwerte als 100 % angenommen wurden.

Pat. Nr.	Theophyllinausscheidung im 24 h-Urin in % der appl. Dosis	Prozentuale Anteile der einzelnen Metabolite bzw. von Theophyllin an der 24 h - Ausscheidung			
		1-MHS	3-MX	1,3-DMH	THEO
H 1	9.5	72	0.03	24	4
H 2	8.4	90	0.2	8	2
H 5	5.7	77	10.0	9	4
H 6	7.1	-	-	-	-
MW±SD	7.7 ± 1.4	79.7±9.3	3.4±5.7	13.7±9.0	3.3±1.2
CH 1/I	2.6	66.5	3.4	22	8.6
CH 2	2.3	-	-	-	-
CH 3	29.5	85	1.0	2	12
CH 4/I	17.4	80	0	13	7
CH 5	11.9	-	-	-	-
CH 6	-	76	8	7	8
CH 7	-	15.4	54.8	9.1	20.6
CH 8	9.1	92	0	6	3
MW±SD	12.1±10.3	69.15±27.7	11.2±21.6	9.85±7.0	9.9±6.0
Leber-gesunde (n=6)	15.1± 0.75	23.9±20.0	37.5±10.6	29.5±0.7	9.5±7.8

Tab. 16: Ausscheidung von Theophyllin und seinen Metaboliten im 24 h - Urin bei Patienten mit akuter Virushepatitis und extra- bzw. intrahepatischer Cholestase im Vergleich zu Lebergesunden. (H= Hepatitis, CH= Cholestase, MHS= Methylharnsäure, MX= Methylxanthin, DMH= Dimethylharnsäure).

Pat. Nr.	Theophyllinausscheidung im 24 h-Urin in % der appl. Dosis	Prozentuale Anteile der einzelnen Metabolite bzw. von Theophyllin an der 24 h - Ausscheidung			
		1-MHS	3-MX	1,3-DMH	THEO
KCi 1	5.5	59.3	16.4	16.9	7.4
KCi 2	6.6	39.1	19.6	37.6	3.7
KCi 3	9.1	-	-	-	-
KCi 4	2.6	91.0	5.8	1.4	1.4
KCi 5	8.8	-	-	-	-
MW±SD	6.5 ± 2.7	63.4±26.2	13.9±7.2	18.6±18.2	4.2±3.0
DCi 1	2.39	96	0	3	1
DCi 3	4.9	83.2	0	9.9	6.8
DCi 4	9.8	71	1	9	19
DCi 5	4.9	-	-	-	-
DCi 6	12.7	-	-	-	-
DCi 7	13.1	-	-	-	-
MW±SD	7.97 ± 4.5	83.4±12.5	0.3±0.6	7.3±3.8	8.9±9.2
Leber-gesunde (n=6)	15.1 ± 0.75	23.9±20.0	37.5±10.6	29.5±0.7	9.5±7.8

Tab. 17: Ausscheidung von Theophyllin und seinen Metaboliten im 24 h - Urin bei Patienten mit kompensierter (KCi) bzw. dekompensierter (DCi) Lebercirrhose im Vergleich zu Lebergesunden. (Abkürzungen siehe Tab. 16).

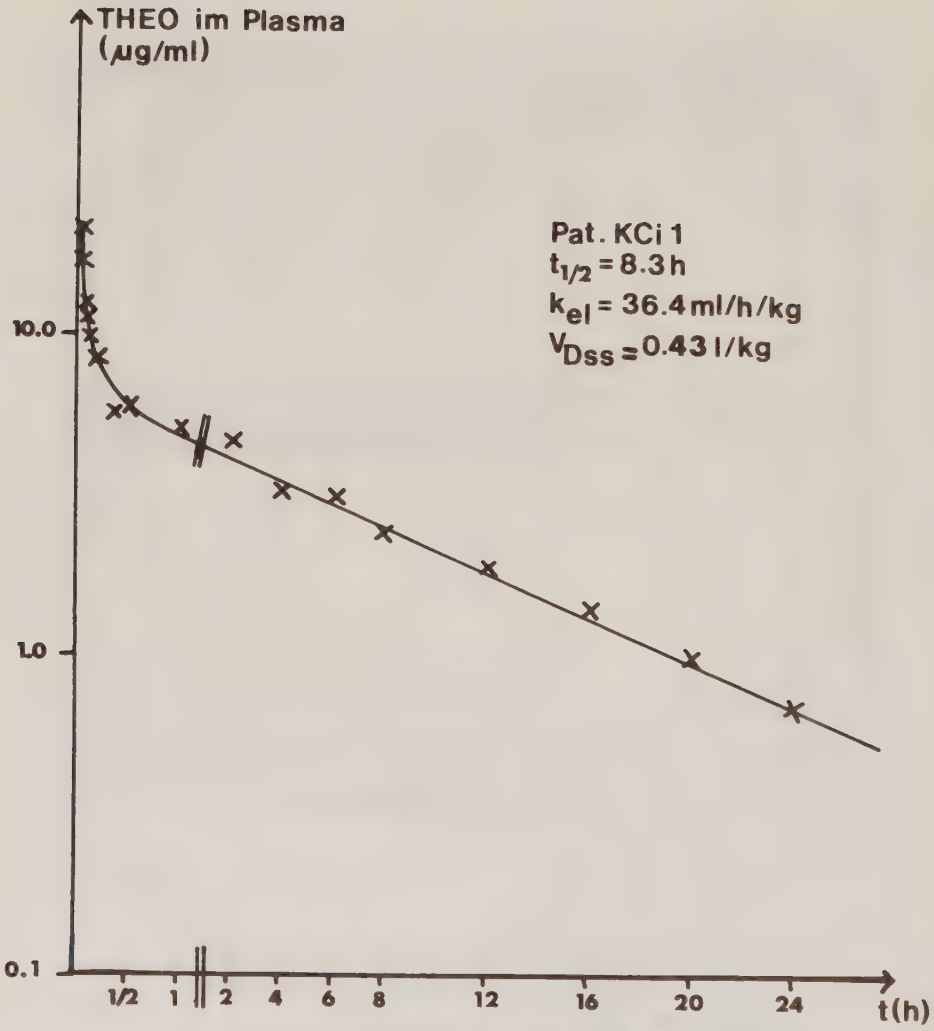


Abb.1: Plasmakonzentrationsverlauf nach Gabe von 2.58 mg/kg THEO (Semilogarithmische Darstellung)

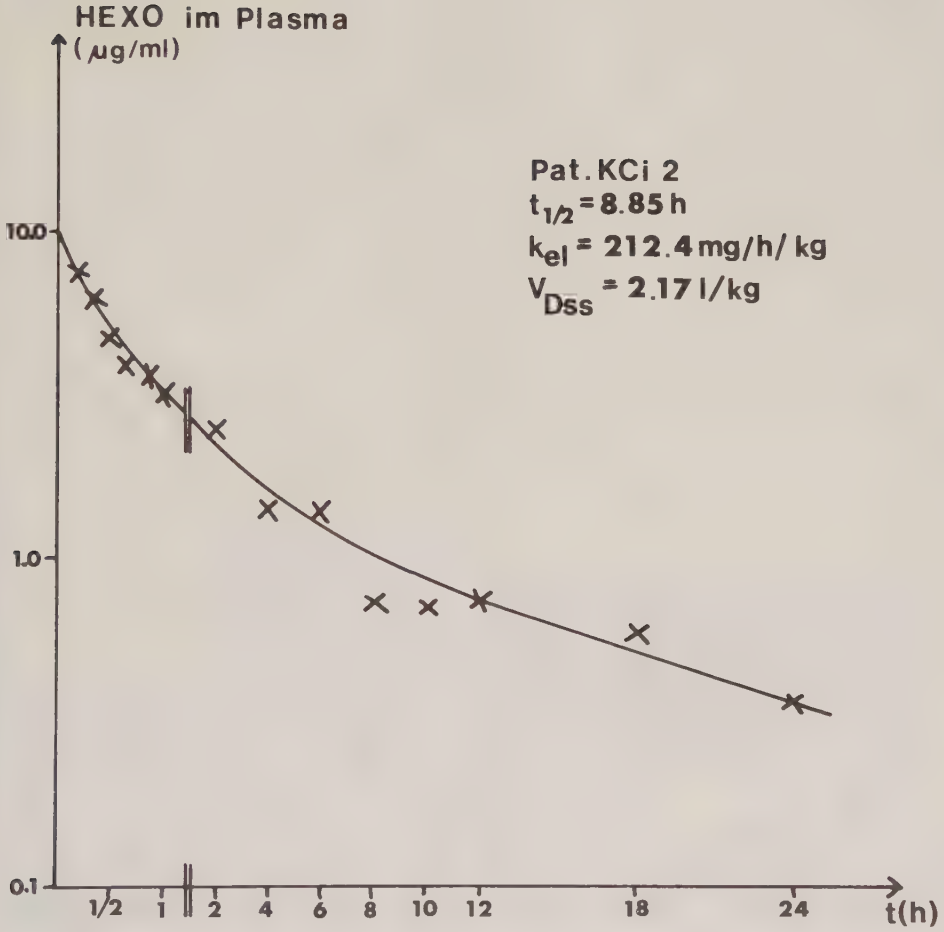


Abb. 2: Plasmakonzentrationsverlauf nach Gabe von 7.32 mg/kg HEXO (Semilogarithmische Darstellung)

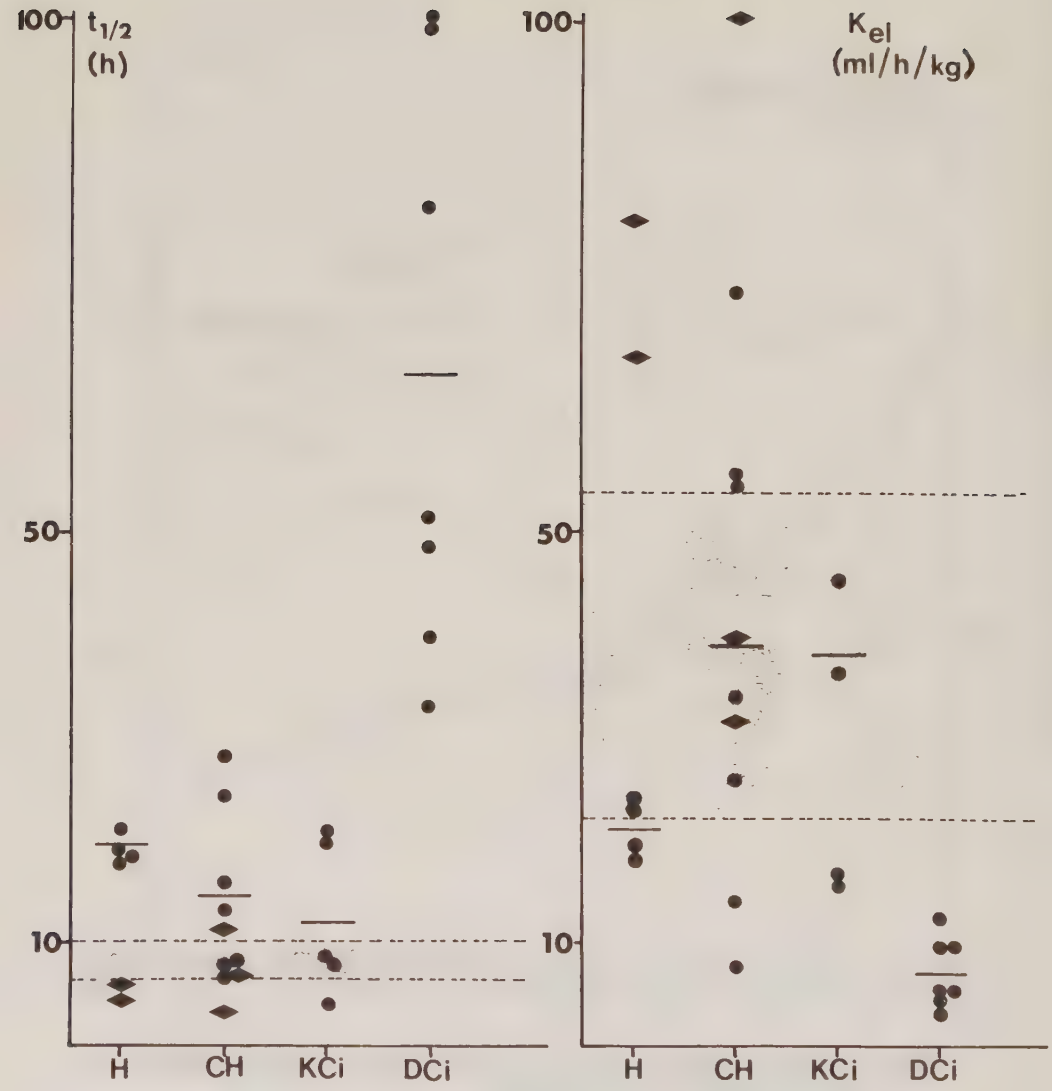


Abb.3. Darstellung der Halbwertszeiten und Clearencewerte für THEO
(● = Einzelwerte, ◆ = Einelwerte der nicht für die Mittelwertberechnung einbezogenen Pat., siehe V/1.1.1, 1.1.2, ——— = Mittelwerte, - - - - - = Bereich der Normalwerte)

H = Hepatitis CH = Cholestase
KCi und DCi = kompensierte und dekompensierte Lebercirrhose

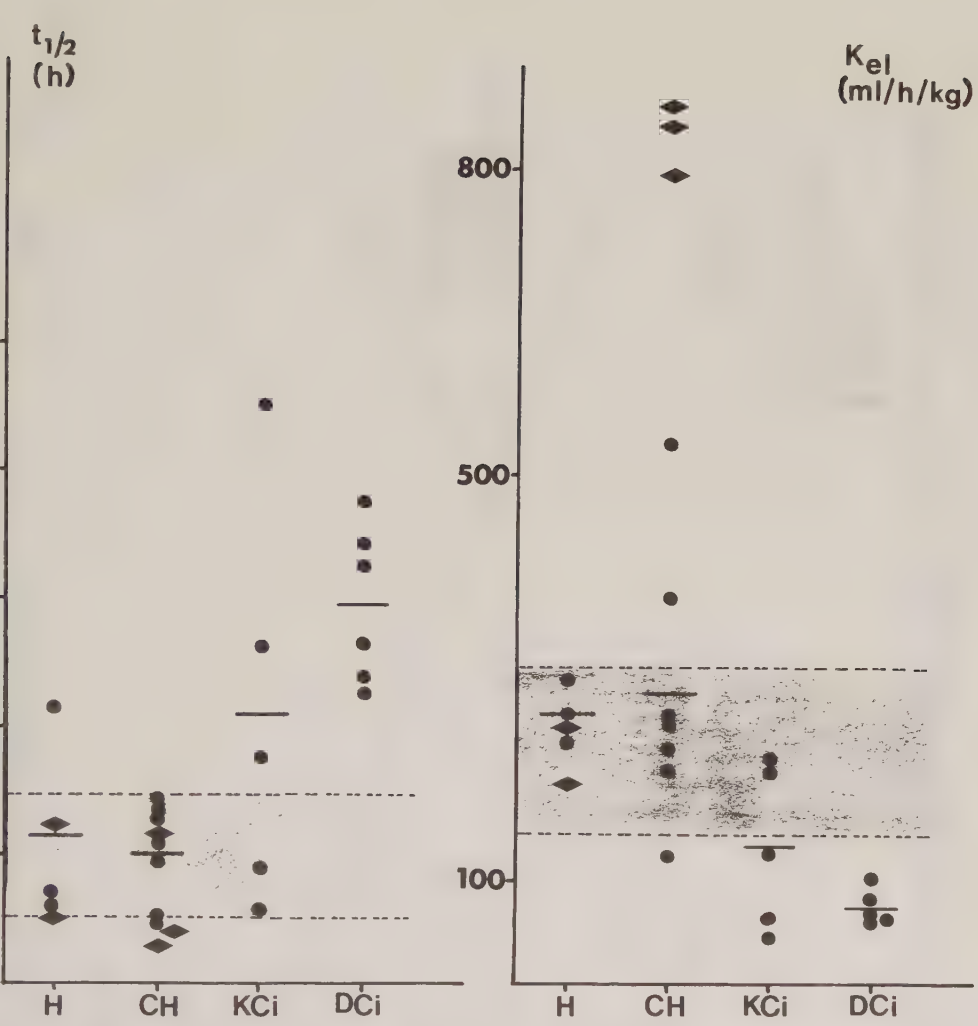
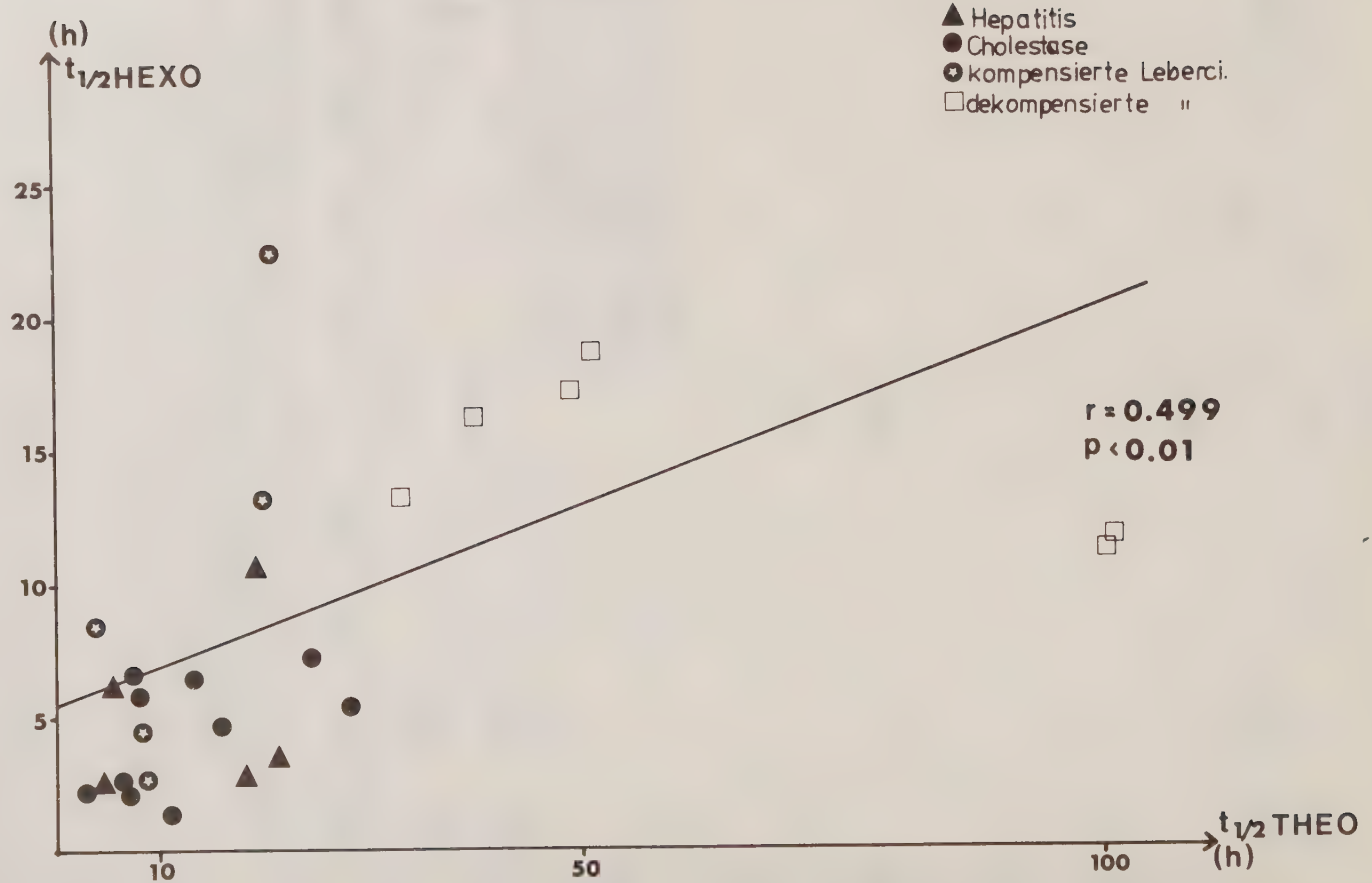


Abb. 4: Halbwertszeiten und Clearance von HEXO (Legende siehe Abb. 3)

Die Normalwertbereiche wurden der Arbeit von Breimer et al. ( ) entnommen.

Abb.5: Korrelation zwischen THEO- und HEXO-Halbwertszeit



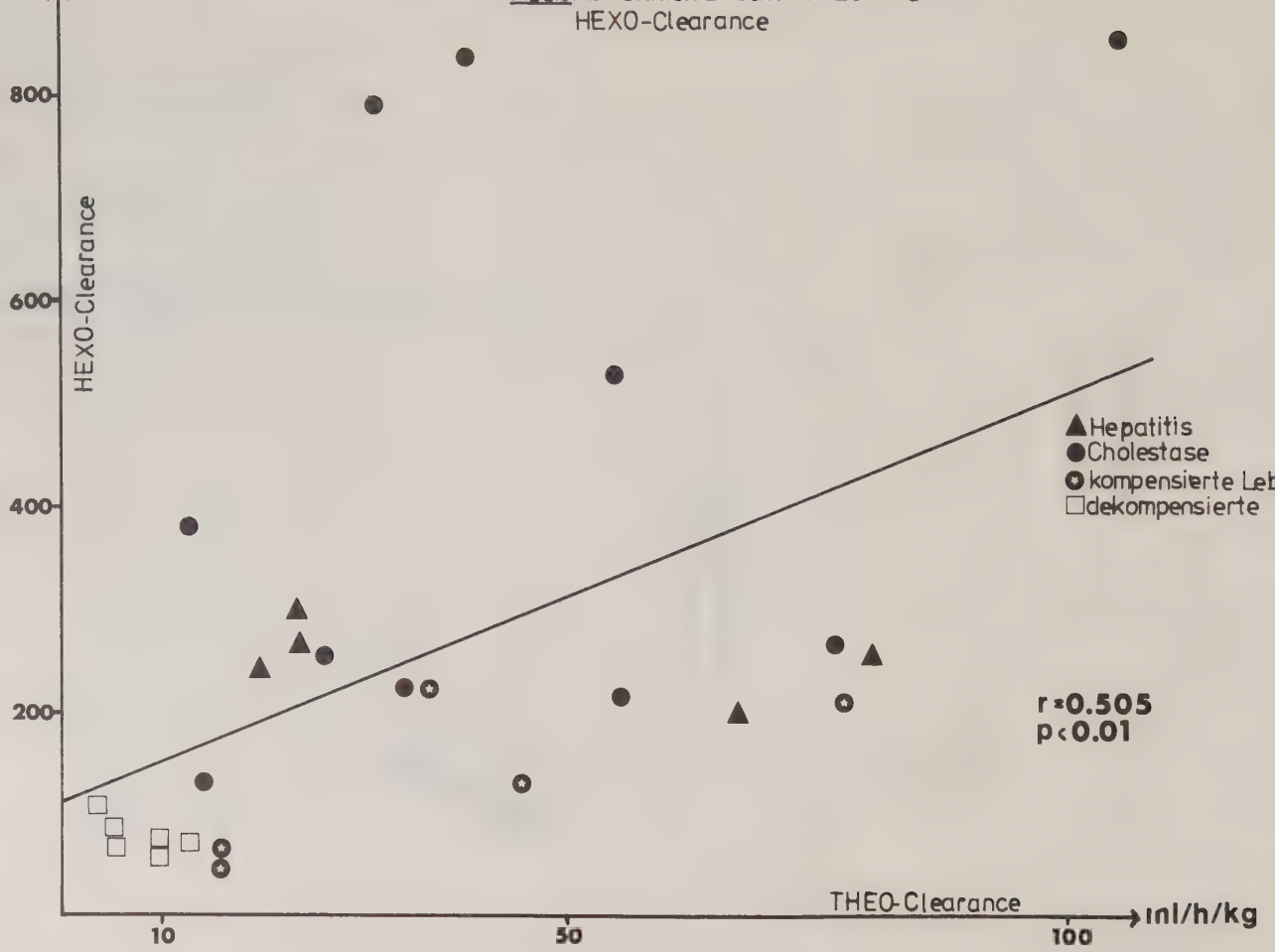
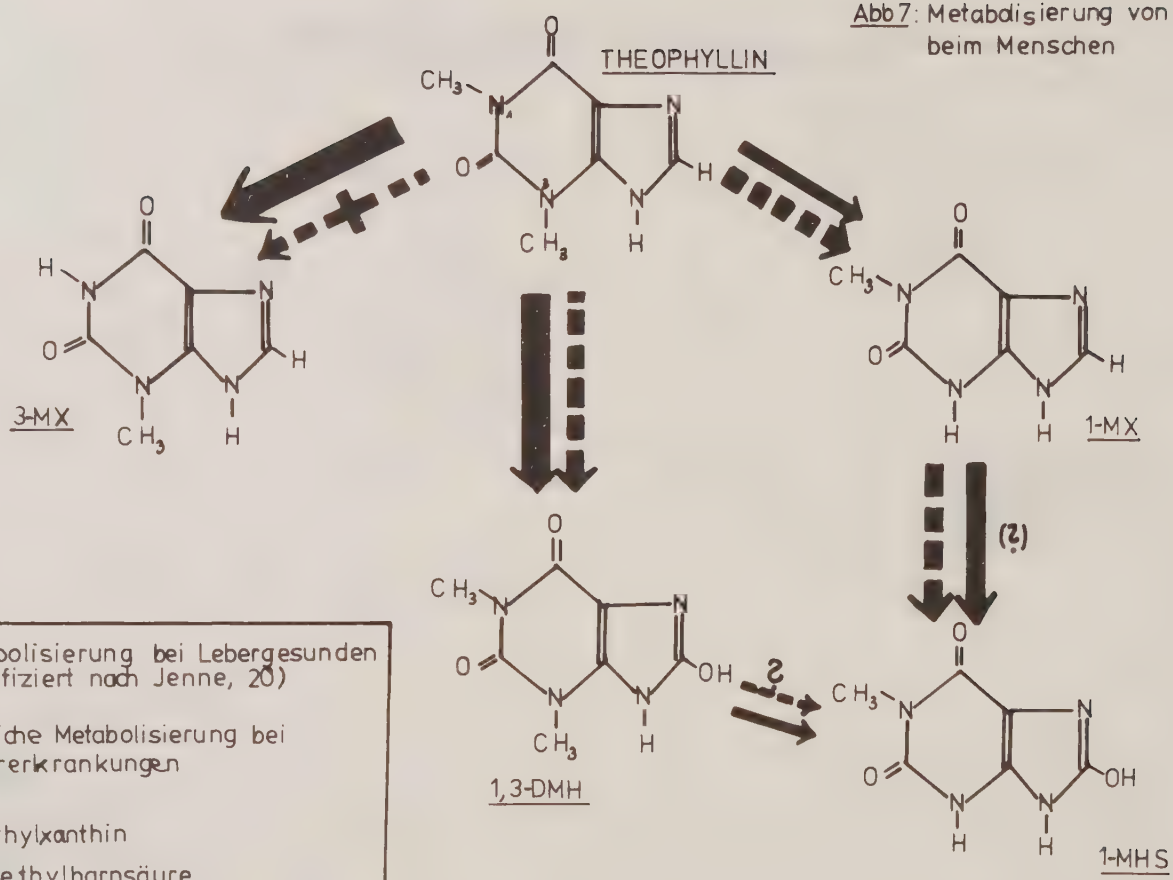

HEXO-Clearance
800
600
400
200
HEXO-Clearance
▲Hepatitis
●Cholestase
✪kompensierte Leberci.
□dekompensierte "
r=0.505
p<0.01
THEO-Clearance
10
50
100
ml/h/kg

Abb 7: Metabolisierung von THEO beim Menschen



Metabolisierung bei Lebergesunden (modifiziert nach Jenne, 20)

fragliche Metabolisierung bei Lebererkrankungen

MX = Methylxanthin
MHS = Methylharnsäure
DMH = Dimethylharnsäure

2. Ergebnisse des Tierversuches

2.1. Ausscheidung von Theophyllin und Metaboliten im Urin

Im intraindividuellen Vergleich wurd die Ausscheidung von Theophyllin und Metaboliten (Gesamt-Radioaktivität) im Urin bei gesunden Tieren und bei Tieren mit experimenteller Hepatitis (Galaktosamin) bzw. Cholestase (Anit) untersucht.
In den Tabellen 18 - 2o wurden, getrennt nach Tiergruppen, die Einzelwerte der ausgeschiedenen Gesamt-Radioaktivität im Urin für die jeweiligen Sammelperioden in % der applizierten Dosis angegeben. Gleiche Tier-Nummern beziehen sich jeweils auf eine Ratte, die ^{3}H-Theophyllin zuerst in gesundem Zustand erhielt, 5 Tage später nach Auslösung einer experimentellen Erkrankung.
In Abbildung 8 wurden die in Tabelle 18 - 2o angegebenen Konzentrationen gemittelt und der Konzentrationsverlauf in halblogarithmischem Maßstab graphisch dargestellt. Daraus ergab sich, daß
1. das Maximum der Ausscheidung bei den Anit- und Galaktosamintieren im Mittel 4 Stunden früher als bei den Kontrolltieren lag,
2. ab der 24. Stunde die Ausscheidung der Anit- und Galaktosamintiere wesentlich höher als bei Kontrolltieren lag: Bei den Anit-Tieren im Sammelzeitraum zwischen 16 und 24 Stunden um 105 %, zwischen 24 und 36 Stunde- um 290 % und zwischen 36 und 48 Stunden um 300 %, bei den Galaktosamin-Tieren zwischen 16 und 24 Stunden um 40 %, zwischen 24 und 36 Stunden um 155 % und zwischen 36 und 48 Stunden um 215 %.

Abbildung 9 zeigt die kumulative Ausscheidung über 48 Stunden von Theophyllin und Metaboliten im Urin (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung). Die Kontrolltiere hatten nach 48 Stunden 69,07 $\pm$ 8,2 % der applizierten Dosis ausgeschieden, die Anit-Tiere 89,94 $\pm$ 8,42 %, die Galaktosamin-Tiere 80,33 $\pm$ 7,27 %. Die kumulative Ausscheidung lag damit bei den Galaktosamin-Tieren ($p \leq 0{,}05$) und bei den Anit-Tieren ($p \leq 0{,}002$) signifikant höher als bei den Kontrolltieren. Die Ausscheidung von Theophyllin und Metaboliten war bei den Galaktosamin-Tieren nach 4 und 8 und 48 Stunden signifikant gegenüber den Kontrolltieren erhöht, bei den Anit-Tieren nach 4, 8, 12, 24, 36 und 48 Stunden ($p \leq 0{,}05$).

2.2. Berechnung der Halbwertszeiten für die Theophyllinausscheidung

An Hand des Konzentrationsabfalls, bezogen auf die mit 100 % veranschlagte, in den Organismus aufgenommene Konzentration (Abbildung 10 und 11), wurde mit Hilfe einer linearen Regressionsgeraden die Halbwertszeit sowohl für die einzelnen Tiere als auch bezogen auf die Mittelwerte berechnet (Tabelle 21 und 22). Bei Betrachtung der Kurven fiel eine rasche Elimination bis zur 24. Stunde und eine wesentlich langsamere Elimination nach der 24. Stunde auf. Es wurden daher jeweils zwei Halbwertszeiten berechnet, Halbwertszeit I von 0 - 24 Stunden, Halbwertszeit II von 24 - 48 Stunden bzw. 56 Stunden. Die Halbwertszeiten waren in beiden Eliminationsabschnitten für Anit am kürzesten, für die Kontrolltiere am längsten, die zweite Halbwertszeit war bei Anit- und Galaktosamin-Tieren signifikant kürzer als bei den Kontrolltieren ($p \leq 0{,}001$, Tabelle 22).

2.3. Theophyllin- bzw. Metabolit-Ausscheidung im Stuhl (Tabelle 23)

Im 2. Versuch (IV/2.2.2) wurde neben Urin auch Stuhl gesammelt. Der Vorversuch (IV/2.3.3.1) zeigte, daß ca. 90 % des dem Stuhl zugesetzten ^{3}H-Theophyllins in der wässrigen Aufschwemmung nachweisbar waren. In der Chloroform-Phase fanden sich nach dreimaliger Extraktion 95,5 % des zugesetzten ^{3}H-Theophyllins wieder. Unverändertes Theophyllin ist damit weitgehend mit Chloroform extrahierbar.
Bei der Stuhluntersuchung fand sich im Homogenat und im wässrigen Oberstand etwa gleichviel Aktivität. Ober 48 Stunden wurden bei den gesunden Tieren im Mittel 0,17 % der applizierten Theophyllin-Dosis, bei den Galaktosamin-Tieren 0,09 % der Dosis mit dem Stuhl ausgeschieden. Nach Chloroformextraktion fand sich bei den Kontrolltieren 0,08 % der applizierten Dosis, bei den Galaktosamin-Tieren 0,03 % der applizierten Dosis im Stuhl. Das weist darauf hin, daß bei den gesunden Tieren im Durchschnitt 50,3 % der im Stuhl ausgeschiedenen Aktivität, bei den Galaktosamin-Tieren nur 27 % der Aktivität auf unverändertes Theophyllin entfielen.

Die restlichen 49,7 % (gesunde Tiere) bzw. 73 % (Galaktosamin-Tiere) der im Stuhl ausgeschiedenen, nicht durch Chloroform extrahierbaren Aktivität dürften aus Theophyllin-Metaboliten bestehen, die bisher nicht weiter analysiert wurden.

Tier Nr.	0-2h	2-4h	4-8h	8-12h	12-16h	16-24h	24-36h	36-48h	Gesamt
1	2.78	11.51	18.29	19.64	11.75	5.75	1.21	1.15	72.08
2	6.29	8.56	11.84	21.28	12.76	9.80	0.49	0.74	71.76
3	6.71	5.03	15.05	9.92	12.43	10.58	1.33	0.68	61.73
4	3.03	5.29	12.84	21.97	10.54	4.89	0.88	0.48	59.92
5	4.65	7.60	4.16	24.60	13.85	5.12	2.22	2.04	64.24
6	3.83	7.02	13.69	27.88	11.48	10.30	0.66	0.91	75.77
7	8.45	Ø	12.13	23.96	13.45	10.75	1.04	0.56	70.34
8	6.59	6.12	9.19	18.43	12.88	13.13	0.82	0.77	67.93
9	5.35	5.64	10.62	23.82	10.03	8.16	1.51	0.23	65.36
10	5.86	3.43	12.02	15.79	11.83	5.78	1.20	2.06	57.97
11	9.97	6.76	7.12	26.29	12.77	9.03	0.63	0.52	73.09
12	5.66	9.15	12.69	26.36	8.30	6.34	0.71	3.71	72.92
13	8.23	7.12	15.82	13.84	17.60	12.42	4.36	1.74	81.13
14	10.67	8.82	7.76	23.17	14.78	10.61	2.41	1.30	79.52
15	9.30	12.73	8.18	16.07	6.46	0.44	0.39	0.10	53.67
16	8.14	4.08	1.95	16.74	15.78	9.56	2.70	2.12	61.07
17	6.85	11.75	30.65	18.13	7.08	3.09	3.89	1.64	82.99
18	6.54	13.25	10.71	22.49	13.78	8.53	1.34	1.72	78.38
19	.00029	7.47	23.42	12.19	10.65	6.56	0.69	1.12	62.10
20	8.50	2.14	14.02	22.71	12.48	7.28	0.53	1.77	69.43
M W	6.71	7.55	12.60	20.24	12.03	7.91	1.45	1.27	69.07
±SD	±2.22	±3.11	±6.36	±4.97	±2.73	±3.19	±1.12	±0.86	±8.20

Tab. 18: Kontrolltiere: Theophyllin- und Metabolit - Ausscheidung im Urin zu den einzelnen Zeitpunkten, sowie Gesamtausscheidung in 48 h in Prozent der applizierten Dosis.

Tier Nr.	0-2h	2-4h	4-8h	8-12h	12-16h	16-24h	24-33/36h	33/36-48h	48-56h	Gesamt n. 48h
5	12.84	17.96	10.62	11.88	1.65	2.15	0.48	8.37	3.21	65.95
9	6.51	6.22	14.30	12.36	11.41	22.98	5.79	6.84	1.33	86.41
11	5.21	10.26	9.73	23.94	8.41	22.79	4.92	4.52	1.36	89.78
12	6.34	14.55	11.42	16.79	8.12	19.18	7.18	6.02	1.69	89.60
13	8.46	16.15	19.06	10.43	7.58	9.64	3.99	3.56	-	78.87
14	9.29	20.31	20.39	11.17	4.98	5.25	2.37	2.02	-	75.78
16	6.52	14.14	22.45	20.83	8.84	7.23	2.85	1.75	-	84.61
17	11.73	12.58	18.05	17.38	7.48	7.30	4.18	1.86	-	80.56
18	10.62	10.96	18.36	15.32	7.81	6.17	3.30	1.53	-	74.07
19	8.61	13.48	20.06	16.72	9.57	8.39	2.67	3.03	-	82.53
20	5.70	13.40	23.35	3.19	11.37	10.79	3.14	4.48	-	75.42
M W	8.35	13.64	17.07	14.55	7.93	11.08	3.72	3.99	1.90	80.33
±SD	±2.56	±3.81	±4.80	±5.62	±2.76	±7.22	±1.81	±2.29	±0.89	±7.27

Tab. 19: Galaktosamintiere: Theophyllin- und Metabolit - Ausscheidung im Urin zu den einzelnen Zeitpunkten, sowie Gesamtausscheidung in 48 h in Prozent der applizierten Dosis.

Tier Nr.	0-2h	2-4h	4-8h	8-12h	12-16h	16-24h	24-33h	33-48h	48-56h	Gesamt n. 48h
1	11.42	13.21	16.90	16.18	12.98	16.34	4.89	1.72	1.43	93.64
2	7.94	16.10	20.77	21.09	14.32	13.58	4.77	3.25	1.00	101.82
3	4.66	12.14	20.59	22.04	12.92	14.87	6.70	2.04	2.00	95.96
4	6.76	11.94	16.91	12.84	1.73	16.32	9.49	5.00	2.84	80.99
7	9.12	8.36	18.30	10.05	8.90	17.36	6.35	3.85	2.19	82.29
8	7.16	7.94	16.85	8.12	9.60	18.76	1.80	14.70	3.00	84.93
M W	7.84	11.61	18.39	15.05	10.08	16.21	5.67	5.09	2.07	89.94
±SD	±2.29	±3.07	±1.86	±5.74	±4.60	±1.82	±2.55	±4.86	±0.78	±8.42

Tab. 20: ANIT-Tiere: Theophyllin- und Metabolit - Ausscheidung im Urin zu den einzelnen Zeitpunkten, sowie Gesamtausscheidung in 48 h in Prozent der applizierten Dosis.

Tier Nr.	$t_{1/2}$ 1 (h)	$t_{1/2}$ 2 (h)	$t_{1/2}$ 1 (h)	$t_{1/2}$ 2 (h)
	KONTROLLTIERE		ANITTIERE	
1	12.43	205.01	8.24	23.34
2	12.73	390.20	5.35	23.64
3	17.61	324.98	9.45	15.44
4	16.58	498.53	16.10	41.44
7	13.37	316.63	13.19	39.74
8	14.74	343.79	14.70	21.18
			M W 11.17	27.46
			±SD ±4.15	±10.60
			GALAKTOSAMINTIERE	
5	16.30	147.81	11.10	75.05
9	15.01	339.43	15.92	46.27
11	12.30	397.53	10.34	27.82
12	12.94	110.03	11.65	22.30
13	11.60	59.39	12.91	54.45
14	11.26	99.92	9.66	70.38
16	19.48	142.52	9.46	63.61
17	7.51	53.21	11.51	61.48
18	11.09	125.67	10.31	49.44
19	15.95	356.59	10.70	58.91
20	13.68	229.33	14.28	61.61
M W	13.79	243.56	11.62	53.76
±SD		±136.42	±2.01	±16.46

Tab. 21: Halbwertszeiten der Theophyllinausscheidung im Tierversuch.
$t_{1/2}$ 1= Halbwertszeit der schnellen Eliminationsphase (0-24h),
$t_{1/2}$ 2= Halbwertszeit der langsamen Eliminationsphase (ab 24h).

	$t_{1/2}$ 1 (h)	$t_{1/2}$ 2 (h)
Kontrolltiere	13.86	193.15
ANIT - Tiere	10.51	23.51 **
Galaktosamintiere	12.42	50.25 *

Tab. 22: Durchschnittliche Halbwertszeiten von Theophyllin bei Ratten, berechnet aus den Mittelwerten für die einzelnen Tiergruppen.
(* $p < 0.01$, ** $p < 0.001$).

Tier Nr.	dpm Homogenat	dpm wäßr.Oberstand	dpm Chloroformphase	%d.appl.D.im wäßr.Oberstand	%d.appl.D.i.d. Chloroformphase	Anteile der extrahierb.Aktivität im wäßr. Oberstand
13 a	67 050	67 800	32 300	0.24	0.12	47.6
14 a	-	55 450	16 900	0.20	0.06	30.5
15 a	-	18 200	8 700	0.07	0.03	47.8
16 a	38 750	39 850	18 100	0.14	0.06	45.4
17 a	61 750	63 050	36 500	0.23	0.13	57.9
18 a	38 850	36 200	22 500	0.13	0.08	62.2
19 a	47 100	47 150	32 900	0.17	0.12	69.8
20 a	46 450	44 950	18 400	0.16	0.07	40.9
M W ±SD	49 992 ±11 838	46 581 ±15 864	23 288 ± 9 660	0.17 ±0.06	0.08 ±0.04	50.3 ±12.5
13 b	10 850	10 450	1 500	0.04	0.01	14.4
14 b	-	13 600	1 400	0.05	0.01	10.3
16 b	-	27 000	13 200	0.10	0.05	48.9
17 b	29 900	38 850	21 400	0.14	0.08	55.1
18 b	16 550	16 600	4 300	0.06	0.02	25.9
19 b	-	22 050	2 000	0.08	0.01	9.1
20 b	41 750	46 550	11 800	0.17	0.04	25.3
M W ±SD	24 763 ±13 856	25 014 ±13 424	7 943 ± 7 708	0.09 ±0.05	0.03 ±0.03	27.0 ±18.4

Tab. 23: Ausscheidung von Theophyllin und seinen Metaboliten im Stuhl bei Kontrolltieren (Gruppe a, appl. Dosis 27 896 400 dpm) und bei Galaktosamintieren (Gruppe b, appl. Dosis 27 261 710 dpm).

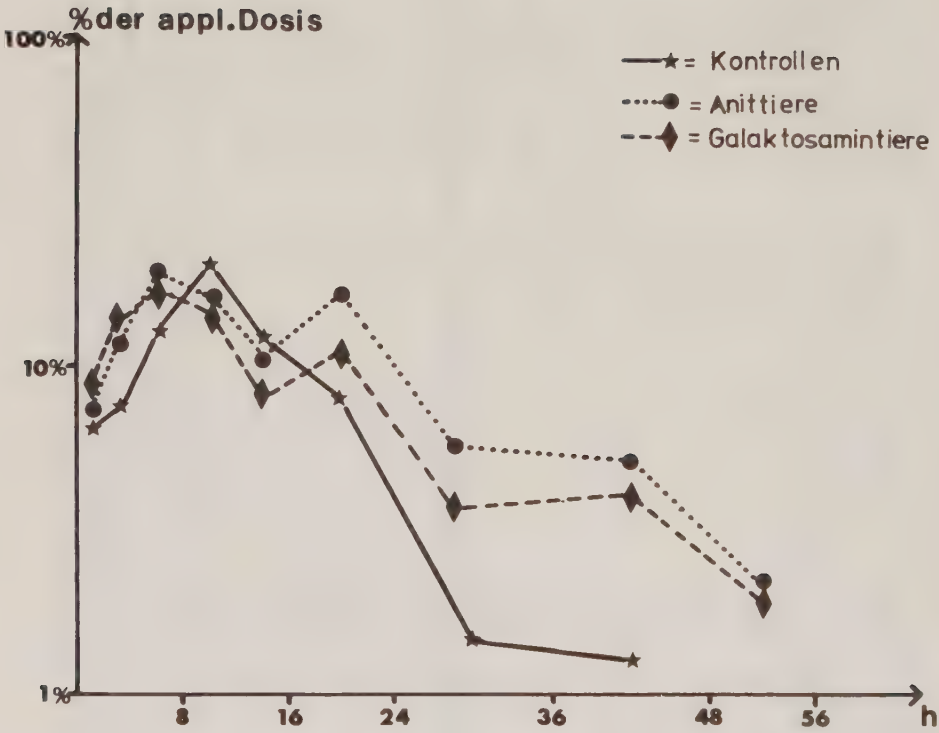
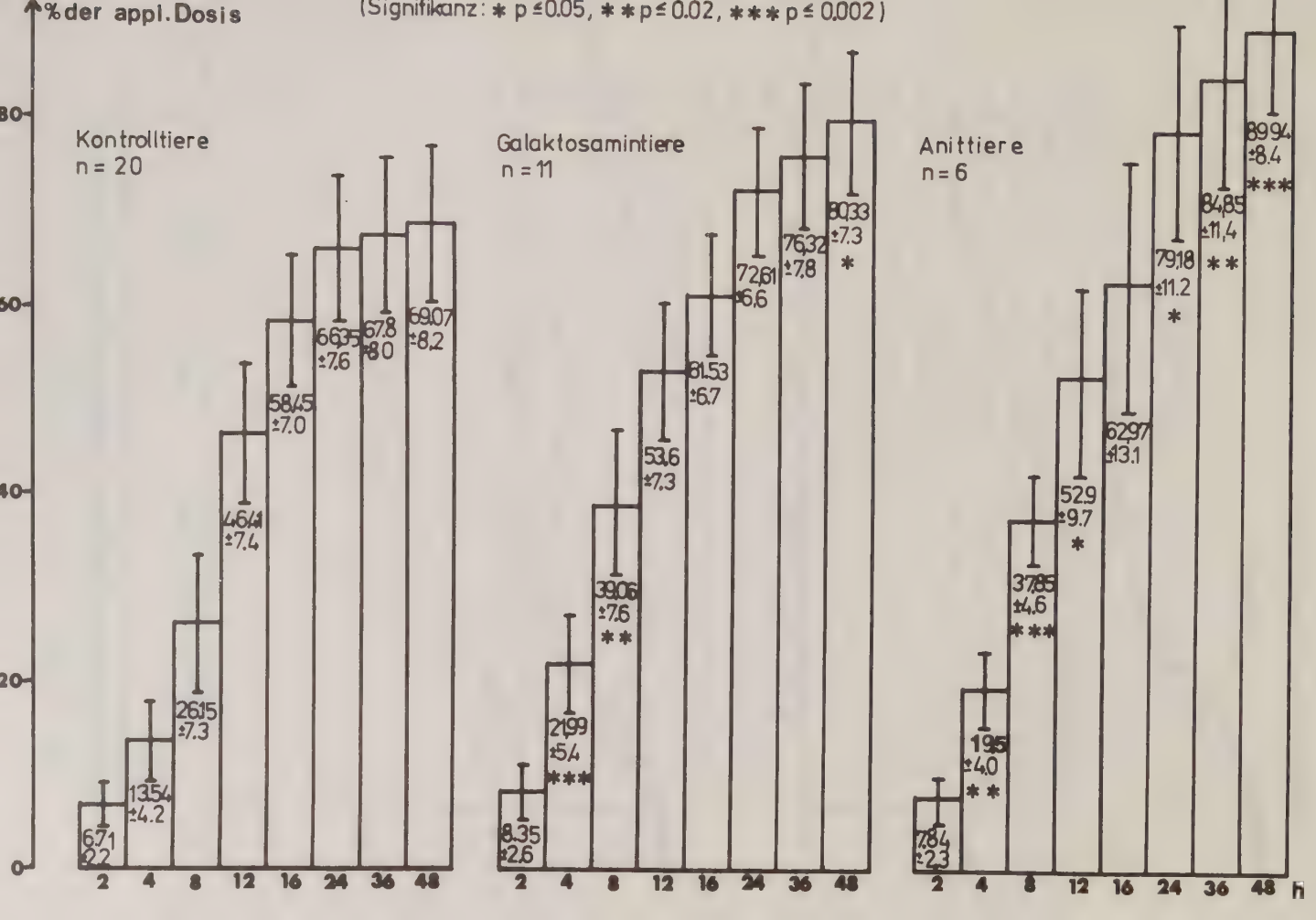


Abb. 8: Mittelwerte der Theophyllin/Metabolit - Ausscheidung im Urin über einen Beobachtungszeitraum von 48 bzw. 56 Stunden


% der appl. Dosis
(Signifikanz: * p ≤ 0.05, ** p ≤ 0.02, *** p ≤ 0.002)
Kontrolltiere
n = 20
Galaktosamintiere
n = 11
Anittiere
n = 6
0
20
40
60
80
6.71 ±2.2
13.54 ±4.2
26.15 ±7.3
46.41 ±7.4
58.45 ±7.0
66.35 ±7.6
67.8 ±8.0
69.07 ±8.2
8.35 ±2.6
21.99 ±5.4 ***
39.06 ±7.6 **
53.6 ±7.3
61.53 ±6.7
72.61 ±6.6
76.32 ±7.8
80.33 ±7.3 *
7.84 ±2.3
19.5 ±4.0 **
37.85 ±4.6 ***
52.9 ±9.7 *
62.97 ±13.1
79.18 ±11.2 *
84.85 ±11.4 **
89.94 ±8.4 ***
2 4 8 12 16 24 36 48 h

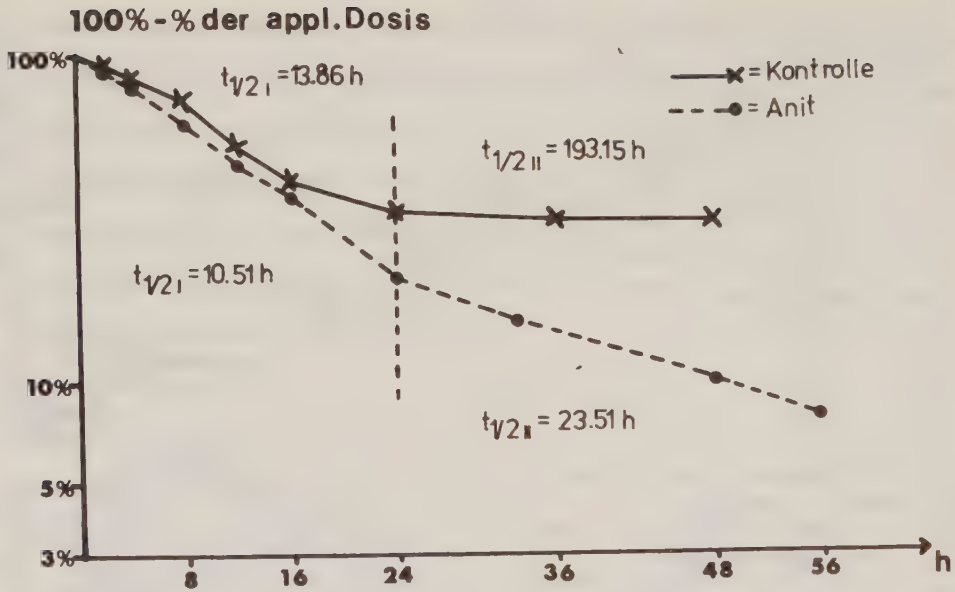


Abb. 10

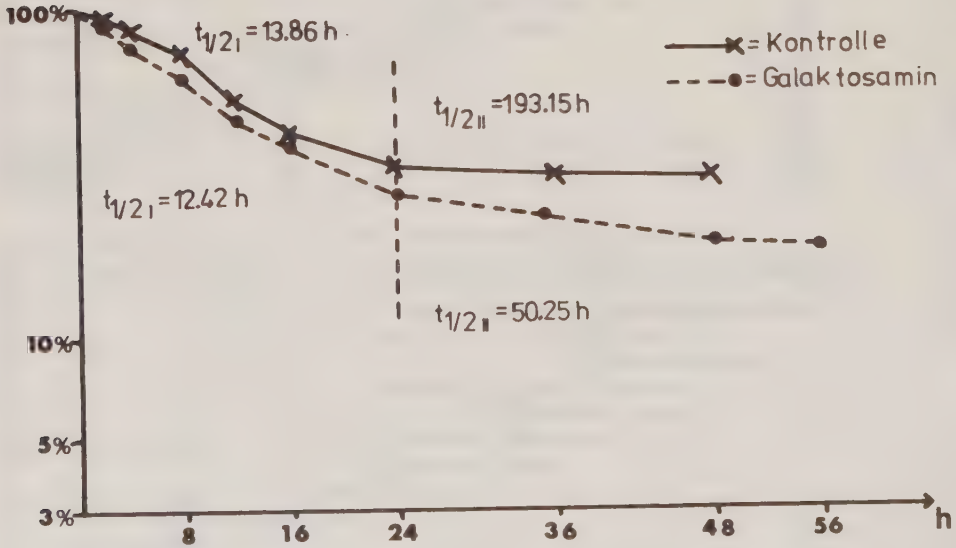


Abb. 11

Eliminationskurven für ^{3}H-Theophyllin im Urin zur Berechnung der Halbwertszeiten (Mittelwerte, semilogarithmische Darstellung)

$t_{1/2\,I}$: 0 – 24 h $t_{1/2\,II}$: 24 – 48 (56) h

VI. D I S K U S S I O N

Theophyllin wird nahezu ausschließlich in der Leber metabolisiert. Die Ausscheidung der Metabolite erfolgt renal (24, 29).
Ca. 10 % der applizierten Dosis werden als unverändertes Theophyllin über die Nieren ausgeschieden (20, 29). Als Metabolite konnten 1-Methylharnsäure, 1,3-Dimethylharnsäure und 3-Methylxanthin nachgewiesen werden (5, 8, 20, 49, 53).
Nach tierexperimentellen Untersuchungen von S. LOHMAN und R. MIECH (24 / 27) wird Theophyllin durch das mikrosomale Enzymsystem der Leber verstoffwechselt, wobei vorwiegend das Cytochrom P 448 (Methylcholantrentyp, 24, 27, 45) für den Abbau der Substanz verantwortlich zu sein scheint. Auf Grund der von einigen Autoren beschriebenen Induzierbarkeit durch Phenobarbital scheint auch eine Beteiligung von Cytochrom P 450 (Phenobarbitaltyp, 24, 45, 58) am Theophyllin-Metabolismus nicht ausgeschlossen. Nach MIECH (27) ist der Abbau von Theophyllin bei Ratten und Menschen weitgehend identisch.

Seit 1972 untersuchten mehrere Arbeitsgruppen die Pharmakokinetik von Theophyllin bei lebergesunden Patienten. Im folgenden eine kurze Übersicht über deren Ergebnisse:

Arbeitsgruppe / Jahr Methode, Probandenzahl	$t_{1/2}$ h	Clearance ml/kg/h	V_{Dss} l/kg
JENNE et al 1972 (18) (Spectrophotometrie) n = 10	5,2 (3,02 - 9,52)	7o (32 - 114)	0,521 (0,326 - 0,718)
MITENKO et al 1973 (30) (Spectrophotometrie) n = 16	4,36 ± 1,15	71,9 ± 17,9	0,5 (0,362 - 0,675)
PIAFSKY et al 1977 (30) (Flüssigkeitshochdruck-chromatographie) n = 19	6,7 (3,6 - 12,0)	62 (29 - 124)	0,508 (0,351 - 0,701)
MANGIONE et al 1978 (26) (Flüssigkeitshochdruck-chromatographie) n = 57	6,0 ± 2,1	63,0 ± 28,5	0,482 ± 0,08
Eigene Untersuchung n = 6	7,73 ± 1,3	37,85 ± 13,6	0,41 ± 0,12

Die bei unserer Untersuchung an lebergesunden Versuchspersonen gefundenen Werte stimmen somit weitgehend mit den früher veröffentlichten überein. Die vergleichsweise niedrige Plasma-Clearance der eigenen Versuchspersonen könnte damit zusammenhängen, daß alle Nichtraucher waren, während bei den o.g. Autoren Raucher in der Statistik z.T. nicht berücksichtigt wurden.

Da Theophyllin zu den „Low-clearance" - Substanzen gezählt werden kann (29), ist seine metabolische Clearance unabhängig von der Leberdurchblutung (54), die insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Lebercirrhose als reduziert angenommen werden muß. Bei relativ niedriger Proteinbindung von Theophyllin (53 - 65 % nach OGILVIE (29), 52,6 ± 3,8 % nach PIAFSKY (33), spielen die Erniedrigung des Plasmaproteins bzw. um die Proteinbindung konkurrierende Fremd- und körpereigene Substanzen keine Rolle für die Elimination von Theophyllin. Die erniedrigte Clearance-Leistung dürfte somit im wesentlichen Folge einer hepatozellulären Funktionsstörung sein (29, 33, 54). Allerdings müssen auch verschiedene exogene Faktoren berücksichtigt werden, die die Pharmakokinetik von Theophyllin beeinflussen: Bei Übergewichtigen ist eine Verlängerung der Halbwertszeit beschrieben (12), regelmäßiges Rauchen verkürzt die Halbwertszeit durch die als induzierend anzunehmenden Benzpyrene (17, 19, 35), bei kohlehydratreicher-eiweißarmer Kost (besonders bei Methylxanthinreichter Kost) wird die Elimination eingeschränkt, bei kohlehydratarmer-eiweißreicher Kost gesteigert (6, 22, 24), bei gleichzeitiger Therapie mit Erythromycin und Troleandomycin kommt es zu einer verminderten Clearance-Leistung (31, 52). Neben der Lebercirrhose fanden mehrere Autoren (26, 29, 33) auch bei Rechtsherzinsuffizienz und Lungenödem eine eingeschränkte metabolische Clearance. Schließlich sind auch sog. induzierende Einflüsse durch Substanzen wie Benzpyrene oder Phenobarbital (?) zu berücksichtigen.

Die Beeinflussung der Pharmakokinetik von Theophyllin durch Lebererkrankungen wurde 1976/77 von PIAFSKY et al. (33, 36) und 1978 von MANGIONE et al. (26) untersucht. Dabei fanden jedoch nur Patienten mit „Lebercirrhose" Berücksichtigung, eine Differenzierung des Schweregrades der Leberschädigung wurde nicht vorgenommen. Nachdem aus früheren Untersuchungen (60) bekannt war, daß sich bei verschiedenem Schweregrad der Lebercirrhose deutliche Unterschiede in der Pharmakokinetik von Hexobarbital ergeben hatten, unterteilten wir die Gruppe der Patienten mit Lebercirrhose (Tabelle 4 - 7, 12)

in kompensierte und dekompensierte Formen mit Oesophagusvarizen und Ascites (61). Bereits ohne Unterteilung der beiden Formen fand sich, bei allerdings großer Streuung der Einzelwerte, eine längere Halbwertszeit im Vergleich zu den o.g. Autoren (PIAFSKY et al. 25,6 ± 6,7 h, MANGIONE et al. 28,8 ± 14,3 h, eigene Untersuchung 43,08 ± 35,2 h). Die Clearance der eigenen Versuchspersonen lag im gleichen Bereich wie bei MANGIONE. PIAFSKY fand, allerdings ebenfalls bei großer Streuung, höhere Werte (PIAFSKY et al. 42 ± 62 ml/kg/h, MANGIONE et al. 18,8 ± 11,3 ml/kg/h, eigene Untersuchung 20,05 ± 22,3 ml/kg/h).

Nach Unterteilung der beiden Gruppen zeigte sich, daß die Elimination für Theophyllin bei dekompensierter Lebercirrhose mit einer Halbwertszeit von 65,4 ± 29,1 h und einer metabolische Clearance von 7,1 ± 3,3 ml/kg/h hochsignifikant gegenüber Lebergesunden eingeschränkt war, wohingegen die Werte bei Patienten mit kompensierter Lebercirrhose im Bereich der Lebergesunden lagen; d.h. erst in fortgeschrittenem Stadium der Leberzellschädigung wird eine Einschränkung der Metabolisierung erfaßt. In Übereinstimmung dazu fand PIAFSKY et al. (33) bei niedrigen Serum-Albuminspiegeln (< 2,9 g %), als Ausdruck einer schweren Leberzellschädigung, eine erniedrigte Theophyllinclearance.

Auch bei der akuten Virushepatitis, als Beispiel für eine akute diffuse Leberzellschädigung, fanden wir eine signifikante Verlängerung der Halbwertszeit und eine Einschränkung der Plasma-Clearance (Tabelle 13, Abbildung 3). Dagegen scheint die metabolische Clearance von Theophyllin bei Cholestasen nicht betroffen zu sein, sie lag bei Patienten mit intra- bzw. extrahepatischer Cholestase (Tabelle 13, Abbildung 3) im Normbereich. Die etwas verlängerte Halbwertszeit dürfte Folge des vergrößerten Verteilungsvolumens sein. Eine Vergrößerung des Verteilungsvolumens bei Lebererkrankungen wurde auch für andere Substanzen festgestellt (RICHTER et al. (4o) und ZILLY et al. (58) für Hexobarbital und Tolbutamid bei Cholestase bzw. dekompensierter Lebercirrhose). Zur Erklärung dieses Befundes könnte eventuell eine Verschiebung von Gewebsproteinen angeführt

werden. Bei dekompensierter Lebercirrhose, bei der ebenfalls ein vergrößertes Verteilungsvolumen gefunden wurde, spielt die Ascitesbildung keine Rolle: PIAFSKY (33) konnte keine Beziehung zwischen Größe des Verteilungsvolumens und Ausmaß des Ascites finden.

Die Ergebnisse der Untersuchungen über die Beeinflussung der Pharmakokinetik von Hexobarbital bei Lebererkrankungen, eingeteilt in die vier oben erwähnten Gruppen, sind hinreichend bekannt (4, 38 - 40, 55 - 60). Es fand sich sowohl bei dekompensierter als auch bei kompensierter Lebercirrhose eine signifikante Einschränkung der Hexobarbitalelimination, wobei auch zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter festzustellen waren (60). Bei akuter Hepatitis ergab sich ebenfalls eine deutliche Verlängerung der Halbwertszeit und Einschränkung der Clearance (4).
Wie bereits bei früheren Untersuchungen mit Antipyrin und Aminopyrin festgestellt, fand RICHTER et al. (40) keine Einschränkung der Hexobarbitalelimination bei Patienten mit intra- bzw. extrahepatischer Cholestase.
Unsere Ergebnisse stimmen weitgehend mit den früher gefundenen überein, lediglich bei akuter Hepatitis und kompensierter Lebercirrhose fanden wir, bei allerdings geringerer Fallzahl, eine vergleichsweise nur geringe Beeinflussung der Halbwertszeit und der Clearance von Hexobarbital (Tabelle 14, Abbildung 4).

Ein Vergleich zwischen der Pharmakokinetik von Hexobarbital und Theophyllin scheint deshalb interessant, da beide Substanzen ganz überwiegend in der Leber metabolisiert werden, für beide also eine nachzuweisende Einschränkung ihrer Metabolisierung Folge einer Störung des mikrosomalen arzneimittelabbauenden Enzymsystems in der Leber ist (10, 29, 58). Eine unterschiedliche Beeinflussung des Abbaues beider Substanzen bei Leberzellschädigung könnte sich dadurch ergeben, daß möglicherweise nicht die gleichen Enzymsysteme für die Metabolisierung von Hexobarbital bzw. Theophyllin wirksam werden.

Hexobarbital ist ein Cytochrom P 450 - Substrat und durch Phenobarbital induzierbar (45, 47, 58). Der Einfluß von Phenobarbital auf den Theophyllinmetabolismus wurde auf Grund der Untersuchungen mehrerer Autoren unterschiedlich beurteilt (24, 25, 27, 29, 32), die Angaben über das Ausmaß der Induktion schwanken erheblich: LANDAY (25) gibt eine signifikante Steigerung der Theophyllin-Clearance um 34 % an, PIAFSKY (32) fand, bei starker interindividueller Schwankung, eine Steigerung von nur 17 %, JACOBS (nach Ogilvie (29)), konnte keine Änderung, eher sogar eine Einschränkung der Clearance nachweisen. LOHMAN und MIECH (24, 27) fanden im Tierversuch eine „schwache Induktion" durch Phenobarbital. Insgesamt kann also eine Beteiligung des Cytochroms P 450 am Theophyllin-Metabolismus nicht ganz ausgeschlossen werden, dürfte aber, sofern man sich lediglich auf den Effekt mit Phenobarbital bezieht, von untergeordneter Bedeutung sein.

Unbestritten dagegen scheint die induzierende Wirkung von Methylcholanthren, das als „Induktor" von Cytochrom P 448 bekannt ist, auf den Metabolismus von Theophyllin zu sein (24, 27, 29, 62). Interessanterweise konnte VERMEULEN (50) nachweisen, daß der Abbau von Hexobarbital durch Methylcholanthren sogar eher eingeschränkt wird, andere Autoren (nach 50) konnten diesen Effekt auch für Antipyrin nachweisen. Cytochrom P 448 scheint somit keine Rolle für den Hexobarbitalmetabolismus zu spielen, VERMEULEN diskutiert auf Grund von Tierversuchen, daß die Induktion von P 448 durch Methylcholanthren möglicherweise sogar auf Kosten anderer Enzymsysteme gehen könnte.

Bei zwei Patienten, die wir mit Phenobarbital vorbehandelten, fand sich im Gegensatz zu Hexobarbital in der Pharmakokinetik von Theophyllin keine wesentliche Änderung gegenüber den Normalwerten. Eine Patientin mit Cholestase (CH 4) zeigte zwar nach Phenobarbital eine deutlich höhere Clearance (39,9 ml/kg/h) als bei der Voruntersuchung ohne Phenobarbital (12,3 ml/kg/h), jedoch hatten sich bei der zweiten Untersuchung die Laborwerte auch bereits weitgehend normalisiert, so

daß dieses Ergebnis nicht als Steigerung des Theophyllinabbaues, sondern als Ausdruck einer weitgehenden Normalisierung der Leberfunktion zu werten ist. Für Hexobarbital fanden wir in beiden Fällen eine Steigerung der Clearance auf das Vierfache der Norm.
Ein induzierende Wirkung sowohl auf den Abbau von Theophyllin als auch von Hexobarbital fanden wir bei einer Dauertherapie mit Phenytoin, das als „Induktor" für eine Reihe von Arzneimitteln bekannt ist (11). Nach unseren Ergebnissen (erhöhte Clearance sowohl für Hexobarbital wie auch für Theophyllin) scheint Piracetam ebenfalls eine stimulierende Wirkung auf die mikrosomalen Enzymsysteme der Leber zu haben.
Ausschließlich eine Steigerung der Theophyllin-Clearance beobachteten wir nach Gabe von Medroxyprogesteron, wohingegen die Clearance von Hexobarbital normal blieb. EPPING (10) konnte sogar zeigen, daß bei primär-biliärer Cirrhose die Hexobarbital-Clearance nach Gabe von Medroxyprogesteron eher vermindert ist gegenüber den Voruntersuchungen ohne Medroxyprogesteron. Es wird diskutiert, daß möglicherweise Metabolite der genannten Substanz irreversibel an Cytochrom P 450 gebunden werden. Übereinstimmend konnte VERMEULEN im Tierversuch eine Verminderung der Hexobarbital-Clearance durch Vorbehandlung mit Methylcholanthren nachweisen (50).
Ebenfalls nur für Theophyllin fanden wir eine Steigerung der Clearance auf das 2- bis 3-fache der Norm bei zwei Patienten mit Virushepatitis, die Heroin gespritzt hatten. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß auch JUSKO et al. (21) von einer erhöhten Theophyllin-Clearance nach Genuß von Marijuana berichtet.
Im Rahmen neuerer Untersuchungen (62) wurde der Einfluß von Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Theophyllin und Hexobarbital untersucht. Für Hexobarbital fand sich eine Steigerung der Clearance auf das 3-fache der Norm, während die Theophyllin-Clearance nur auf das 1,6-fache der Norm gesteigert war.

Zusammenfassend kann man diskutieren, daß der Abbau von Theophyllin und Hexobarbital möglicherweise durch verschiedene Substanzen in unterschiedlichem Ausmaß induziert wird. Der Theophyllin-Metabolismus

scheint auch durch andere Substanzen als Methylcholanthren induzierbar zu sein, so daß sich die Frage aufwirft, ob neben dem Cytochrom P 448 noch andere Enzymsysteme am Abbau beteiligt sind. Für Hexobarbital scheint auf Grund aller Ergebnisse eine Beteiligung des Cytochroms P 448 am Metabolismus eher unwahrscheinlich.

Ob auch bei einer Leberzellschädigung die beiden genannten Enzymsysteme (P 448, P 450) in gleicher Weise betroffen sind, sollte durch den intraindividuellen Vergleich zwischen der Pharmakokinetik von Theophyllin und Hexobarbital geklärt werden. Hierbei ergab sich, daß bei akuter Virushepatitis und dekompensierter Lebercirrhose die Einschränkung der Plasma-Clearance sowie die Verlängerung der Halbwertszeit für Theophyllin zwei- bis vierfach so groß war wie für Hexobarbital. Daraus könnte man ableiten, daß der Abbau von Theophyllin bei diffuser und fortgeschrittener Leberzellschädigung empfindlicher eingeschränkt ist, als von Hexobarbital.
Durch Untersuchungen von SCHOENE et al. (46) ist bekannt, daß bei dekompensierter Lebercirrhose und schwerer Virushepatitis der Gehalt an Cytochrom P 450 in menschlichen Leberbiopsien deutlich reduziert ist. Auf Grund der eigenen Untersuchungen ist zu diskutieren, daß bei den genannten Lebererkrankungen auch der Gehalt an Cytochrom P 448 vermindert ist, wobei vergleichende quantitative Aussagen selbstverständlich nicht gemacht werden können.
Entscheidend für die Praxis scheint, daß bei ausgeprägten Leberzellschäden Theophyllin besonders vorsichtig zu dosieren ist. Zum Beispiel ist bei dekompensierter Lebercirrhose die Clearance auf ein Viertel der Norm eingeschränkt, die Halbwertszeit 8-fach verlängert.
Bei nur geringer Leberzellschädigung, zu sehen am Beispiel der kompensierten Lebercirrhose und Cholestase, ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Substanzen.
Insgesamt kann man wohl ein ähnliches Verhalten in der Pharmakokinetik von Theophyllin und Hexobarbital bei verschiedenen Lebererkrankungen vermuten, wobei sich die beiden Substanzen in der Empfindlichkeit ihrer Reaktion zu unterscheiden scheinen. (Siehe dazu auch Abbildung 5 und 6, die eine nur mäßige Korrelation sowohl der Halbwertszeiten

als auch der Clearancewerte im Vergleich Hexobarbital - Theophyllin zeigen.)

Bei Lebererkrankungen wurden jedoch nicht nur quantitative Unterschiede der Metabolisierung verschiedener Substanzen gefunden, sondern auch qualitative Veränderungen, wie ZILLY für Digitalisglykoside (58) und VERMEULEN für Hexobarbital (51) nachweisen konnten. Unseres Wissens liegen bisher noch keine Untersuchungen über einen eventuell veränderten Metabolismus von Theophyllin bei Lebererkrankungen vor.
BRODIE et al. (5) stellten 1952 erstmals fest, daß ca. 10 % des verabreichten Theophyllins unverändert im Urin ausgeschieden werden und daß 1,3-Dimethylharnsäure (DMH) der Hauptmetabolit sei. In der Folge wurden dann 1-Methylharnsäure (MHS) (53) und 3-Methylxanthin (MX) (8) als weitere Metabolite gefunden. 1974 gelang es THOMPSON et al. (49) mit Hilfe der Hochdruckflüssigkeitschromatographie die genannten Metabolite quantitativ nachzuweisen. JENNE et al. (2o / 1976) gab folgende Verteilung von Theophyllin und Metaboliten im 24-Stunden-Urin an: Unverändertes Theophyllin 7,7 $\pm$ 6,1 %, 3-MX 36,2 $\pm$ 7,3 %, 1,3-DMH 39,6 $\pm$ 4,5 %, 1-MHS 16,5 $\pm$ 3,3 %.
Bei unserer Untersuchung an lebergesunden Versuchspersonen fanden wir eine ähnliche prozentuale Verteilung. Bei den leberkranken Patienten fiel zunächst auf, daß die Gesamtausscheidung von Theophyllin im 24-Stunden-Urin auf etwa die Hälfte der Ausscheidung von Normalpersonen reduziert war, nur bei den Cholestase-Patienten fand sich kein Unterschied zu den Normalwerten. Als interessanteste Aussage ergab sich jedoch, daß auch für Theophyllin bei den von uns untersuchten Lebererkrankungen eine qualitative Veränderung des Metabolitenmustern auftritt: Bei allen 4 Gruppen war der Anteil an 1-MHS erhöht, während die Ausscheidung von 3-MX und 1,3-DMH deutlich reduziert war. Bei dekompensierter Lebercirrhose war die Bildung von 3-MX nahezu nicht mehr nachweisbar (48).

MIECH und LOHMAN (27) hatten bei ihren tierexperimentellen Untersuchungen folgende drei Metabolisierungswege von Theophyllin gefunden:
1.) N3-Demethylierung zu 1-MX und Oxydation mittels einer Xanthinoxydase zu 1-MHS. 1-MX kann dabei nicht nachgewiesen werden, da es sehr schnell weiter oxydiert wird.
2.) Oxydation zu 1,3-DMH.
3.) N1-Demethylierung zu 3-MX. Die Oxydation von 3-MX zu 3-MHS bzw. die Demethylierung von 1,3-DMH zu 3-MHS scheint nicht statt zu finden, die Demethylierung von 1,3-DMH zu 1-MHS wird diskutiert (20).
Nach diesen Befunden könnte bei Lebererkrankungen eine Verschiebung in den Aktivitäten der demethylierenden Enzyme vermutet werden, in dem die N 1-Demethylierung stark reduziert, die N 3-Demethylierung dafür gesteigert wird. Ob eine Aussage über die Schwere einer Leberschädigung auf Grund der Verschiebung im Theophyllin-Metabolitenmuster abgeleitet werden kann, bleibt zu klären. In jedem Fall scheint auf Grund unserer Untersuchungen eine gewisse Tendenz zu bestehen, daß mit zunehmender Schwere der Lebererkrankung die Veränderungen im Metabolitenmuster des Urins ebenfalls zunehmen. Während quantitativ bei Cholestase und kompensierter Lebercirrhose noch keine wesentliche Veränderung der Metabolisierung aufzuzeigen war, ergaben sich bei diesen Erkrankungen qualitativ bereits Veränderungen im Metabolitenmuster gegenüber Lebergesunden.

In Ergänzung zu unseren bisherigen Befunden der Pharmakokinetik von Theophyllin beim Menschen untersuchten wir, ob sich die Ergebnisse im Tierversuch bei experimentellen Lebererkrankungen (Galaktosamin-Hepatitis, 15, 23, 37 und Alpha-Naphtylisothiocyanat-Cholestase, 15, 16, 34, 44) reproduzieren lassen. Als Versuchstiere wurden Ratten gewählt, da nach MIECH und LOHMAN (27) der Metabolismus bei Menschen und Ratten sehr ähnlich ist.
Überraschenderweise fanden wir, daß sowohl bei Galaktosamin-Hepatitis als auch bei ANIT-Cholestase die Ausscheidung der Gesamt-Radioaktivität (Theophyllin und Metabolite) innerhalb von 48 Stunden ver-

mehrt und auch beschleunigt war. Bei der Elimination von Theophyllin waren zwei Phasen zu unterscheiden, zunächst der Zeitraum bis 24 Stunden mit rascherer Elimination (Halbwertszeit 10,5 - 14 Stunden) danach eine Phase langsamerer Ausscheidung (Halbwertszeit 23,5 - 193 Stunden). Die Halbwertszeiten der 1. Phase unterschieden sich bei allen drei Gruppen nur unwesentlich voneinander, nach 24 Stunden ergaben sich jedoch signifikante Unterschiede: Theophyllin wurde von gesunden Ratten 4 - 6 mal langsamer ausgeschieden als von den kranken Tieren. Die Ausscheidung bei Cholestase war rascher als bei Hepatitis.
Nach einem Sammelzeitraum von 48 Stunden konnten 70 % - 90 % der applizierten Radioaktivität im Urin wieder nachgewiesen werden (siehe kumulative Ausscheidung der Gesamtradioaktivität, Abbildung 9), im Stuhl fand sich nach diesemZeitraum jedoch nur weniger als 1 % des verabreichten ^{3}H-Theophyllins. Der Hauptausscheidungsweg von Theophyllin und seinen Metaboliten scheint demnach auch bei der Ratte der Weg über die Nieren zu sein. Die besonders bei den gesunden Ratten niedrigere Wiederfindungsrate der Aktivität dürfte wohl damit zusammenhängen, daß der Sammelzeitraum von 48 Stunden bei einer Halbwertszeit von 193 Stunden zu kurz gewählt worden war.

Wie bereits OGILVIE (29) erwähnt, ist die Ausscheidung von Theophyllin über die Galle in den Stuhl möglich, dieser Weg wurde jedoch beim Menschen nicht gefunden. Bei den Ratten dagegen konnten wir einen, wenn auch geringen, Anteil der applizierten Gesamtradioaktivität im Stuhl nachweisen. Durch die Annahme eines enterohepatischen Kreislaufes könnte man möglicherweise die verzögerte Ausscheidung von Theophyllin bei gesunden Ratten erklären, ebenso die Tatsache, daß bei den kranken Tieren das Maximum der Elimination von Theophyllin und seinen Metaboliten früher liegt als bei den Kontrolltieren. Eine gegenüber gesunden Ratten reduzierte Ausscheidung von unverändertem Theophyllin in den Stuhl bei kranken Tieren konnten wir durch unsere Ergebnisse bestätigen, der Anteil an unverändertem Theophyllin im Stuhl lag bei den Kontrolltieren 4-fach so hoch wie bei den Ratten mit experimenteller Hepatitis.

Obwohl nach MIECH und LOHMAN (27) eine qualitative Übereinstimmung der Metabolisierung von Theophyllin bei Mensch und Ratte zu bestehen scheint, fanden wir im Gegensatz zu den Ergebnissen beim Menschen eine beschleunigte Elimination von Theophyllin bei den Ratten mit experimenteller Leberschädigung. In Übereinstimmung mit JENNE et al. (20) muß man demnach dem Versuch, aus tierexperimentellen Ergebnissen für Theophyllin Konsequenzen für den Menschen abzuleiten, äußerst reserviert gegenüberstehen.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Auf Grund unserer Untersuchungen ergaben sich folgende Ergebnisse:

1.) Die Halbwertszeit von Theophyllin war bei Patienten mit Lebercirrhose gegenüber Kontrollpersonen deutlich verlängert, die Plasmaclearance deutlich eingeschränkt. Nach einer Unterteilung in kompensierte und dekompensierte Formen fand sich die Elimination von Theophyllin bei kompensierter Lebercirrhose nur gering, bei dekompensierter Lebercirrhose dagegen deutlich reduziert.
Auch die diffuse Leberzellschädigung bei akuter Hepatitis führte zu einer signifikanten Verlängerung der Halbwertszeit und Einschränkung der Clearance von Theophyllin. Dagegen zeigten Patienten mit intra- bzw. extrahepatischer Cholestase eine normale Plasma-Clearance.

2.) Ein Vergleich der pharmakokinetischen Parameter von Theophyllin und Hexobarbital bei Lebererkrankungen machte deutlich, daß der Abbau von Theophyllin im Gegensatz zu Hexobarbital bei fortgeschrittener und diffuser Leberzellschädigung empfindlicher gestört ist. Bei dekompensierter Lebercirrhose und akuter Virushepatitis war die Clearance von Theophyllin um das Doppelte im Vergleich zu Hexobarbital, die Halbwertszeit um das 2- bis 3-Fache verlängert.
Bei Patienten mit kompensierter Lebercirrhose und Cholestase ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik beider Substanzen.

3.) Die für Hexobarbital nachweisbare deutlich „induzierende" Wirkung von Phenobarbital auf den Abbau von Theophyllin, das als P 448 - Substrat gilt, konnten wir nicht beobachten. Dagegen beschleunigten Medroxyprogesteron, Phenytoin, Piracetam und Heroin den Abbau von Theophyllin. Phenytoin und Piracetam hatten auch auf die metabolische Clearance von Hexobarbital eine mäßig stimulierende Wirkung.

4.) Neben quantitativen Veränderungen des Theophyllinmetabolismus bei Lebererkrankungen zeigten sich auch qualitative Veränderungen des Metabolitmusters im Urin: Der Anteil an 1-Methylharnsäure lag bei leberkranken Patienten nach 24 Stunden deutlich höher als bei Lebergesunden. Die Bildung von 3-Methylxanthin war, besonders bei der dekompensierten Lebercirrhose stark reduziert. Von Lebergesunden wurde mehr unverändertes Theophyllin ausgeschieden als von Leberkranken.

5.) In einem ergänzenden Tierversuch ergab sich, daß die Ausscheidung von Theophyllin bei Ratten wesentlich langsamer erfolgte als bei Menschen. Die Theophyllin-Halbwertszeiten lagen bei Ratten mit experimentell erzeugter Hepatitis bzw. Cholestase signifikant niedriger als bei den gesunden Tieren. Das Maximum der Ausscheidung wurde bei den kranken Tieren früher als bei den Kontrolltieren erreicht. Als Erklärung dieser Befunde wurde das Vorhandensein eines enterohepatischen Kreislaufes bei Ratten diskutiert.
Im Stuhl der Tiere konnte nach 48 Stunden nur weniger als 1 % der applizierten ^{3}H-Theophyllin-Dosis nachgewiesen werden. Dabei schien der Anteil an unverändertem Theophyllin bei gesunden Ratten höher als bei den Leberkranken.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. W. Zilly danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die großzügige und freundliche Hilfe bei der Durchführung der Untersuchungen und der Interpretation der Befunde.

Meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. H. A. Kühn, danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. E. Richter und seinen Mitarbeitern im Leber-Labor der Universität Würzburg, sowie Frau S. Mager, die mich bei den Untersuchungen und der Auswertung der Befunde großzügig unterstützten und die Bestimmung der Hexobarbital-Plasma-Konzentrationen durchführten.
Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H. A. Staib, Klinische Pharmakologie der Universität Frankfurt / Main, habe ich für die Bestimmung der Theophyllin-Plasmakonzentrationen und die freundliche Beratung zu danken.

Allen Versuchspersonen möchte ich für die verständnisvolle Mitarbeit danken.

VIII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BREIMER D.D.:
Pharmacokinetics of hypnotic drugs. Studies on the pharmacokinetics of barbiturates and chloralhydrate in man.
Brakkenstein, Nijmegen, (1974)

2. BREIMER D.D., VAN ROSSUM J.M.:
Rapid and sensitive gas chromatographic determination of hexobarbital in plasma of man using a nitrogen detector.
J. Chromatogr. 88 (1974) 235

3. BREIMER D.D., HONHOFF C., ZILLY W., RICHTER E., VAN ROSSUM J.M.:
Pharmacokinetics of hexobarbital in man after intravenous infusion.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 3 (1975) 1 - 11

4. BREIMER D.D., ZILLY W., RICHTER E.:
Pharmacokinetics of hexobarbital in acute hepatitis and after apparent recovery.
Clin. Pharmacol. Ther. 18 (1975) 433

5. BRODIE B.B., AXELROD J., REICHENTHAL J.:
Metabolism of Theophylline (1,3-dimethylxanthine) in man.
J. Biol. Chem. 194 (1952) 215 - 222

6. CALDWELL J., LANCASTER R., MONKS T.J., SMITH R.L.:
The influence of dietary methylxanthines on the metabolism and pharmacokinetics of intravenously administered theophylline.
B. J. Pharmacol. 4 (1977) 637 - 638

7. CHRZANOWSKI F.A., NIEBERGALL P.J., MAYOCK R.L., TAUBIN J.M., SUGITA E.:
Kinetics of intravenous theophylline.
Clin. Pharmacol. Ther. 22,2 (1977) 188 - 195

8. CORNISH H.H., CHRISTMAN A.A.:
The metabolism of theobromine, theophylline and caffeine in man.
J. Biol. Chem. 228 (1957) 315 - 323

9. DOST F.H.:
Grundlagen der Pharmakokinetik.
Verlag Georg Thieme, Stuttgart (1968)

10. EPPING J., ZILLY W., RICHTER E., HEUSLER H.:
Arzneimittelelimination bei primär - biliärer Zirrhose.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. Band 86 (1980), im Druck

11. FOLLGRAFF G., PALM D.:
Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie.
Verlag Gustav Fischer, Stuttgart, New York (1977) 197

12. GAL P., JUSKO W.J., YURCHAK A.M., FRANKLIN B.A.:
Theophylline disposition in obesity.
Clin. Pharmacol. Ther. 23 (1978) 438 - 444

13. GERE D.R., BENTE H.B.:
Theophylline Assay By High Performance Liquid Chromatography.
Application Note AN 232 - 3 der Fa Hewlwtt - Packard Comp.
Avondale, PA

14. GLADTKE E., V. HATTINGBERG H.M.:
Pharmakokinetik.
Springer - Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1973)

15. GÖTZ M.:
Pharmakokinetik von ICG bei Ratten mit Galaktosamin - Hepatitis und ANIT - Cholestase.
Inaug. Diss., Würzburg (1978)

16. GOLDFARB S., SINGER E.J., POPPER H.:
Experimental cholangitis due to Alpha - Naphtylisothiocyanate.
Am. J. Pathol. 40 (1962) 685 - 694

17. HUNT S.N., JUSKO W.J., YURCHAK A.M.:
Effekt of smoking on theophylline disposition.
Clin. Pharmacol. Ther. 19 (1976) 546 - 551

18. JENNE J.W., WYZE E., ROOD F.S., MAC DONALD F.M.:
Pharmacokinetics of theophylline.Application to adjustment of the clinical dose of aminophylline.
Clin. Pharmacol. Ther. 13 (1972) 349 - 360

19. JENNE J.W., NAGASAWA H., MC HUGH R., MAC DONALD F.M., WYZE E.:
Decreased theophylline half - life in cigarette smokers.
Life Sci (I) 17 (1975) 195 - 198

20. JENNE J.W., NAGASAWA H., THOMPSON R.D.:
Relationship of urinary metabolites of theophylline to serum theophylline levels.
Clin. Pharmacol. Ther. 19 (1976) 375 - 381

21. JUSKO W.J., GARDNER M.J., MANGIONE A., SCHENTAG J.J., KOUP J.R., VANCE J.W.:
Factors affecting theophylline clearances: Age,Tobacco, Marijuana, Cirrhosis, Congestive Heart Failure, Obesity, Oral Contraceptives, Benzodiazepines, Barbiturates and Ethanol.
J. Pharm. Sci 69/11 (1979) 1358 - 1366

22. KAPPAS A., ANDERSON K.E., CONNEY A.H., ALVARES A.P.:
Influence of dietary protein and carbohydrate on antipyrine and theophylline metabolism in man.
Clin. Pharmacol. Ther. 20 (1976) 643 - 653

23. LANDAY R.A., GONZALEZ M.A., TAYLOR J.C.:
Effect of phenobarbital on theophylline disposition.
J. Allergy Clin. Immunol. 62/1 (1978) 27 - 29

24. LIEHR H., GRON M., SEELIG H.P., SEELIG R., REUTTER W., HEINE W.D.:
On the pathogenesis of Galaktosamin hepatitis.
Virchows Arch. B (Zellpathol) 26 (1978) 331 - 344

25. LOHMANN S.M., MIECH R.P.:
Theophylline metabolism by the rat liver microsomal system.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 196 (1976) 213 - 225

26. MANGIONE A., IMHOFF TH.E., LEE R.V., SHUM L.Y., JUSKO W.J.:
Pharmacokinetics of Theophylline in Hepatic Disease.
Chest 73/5 (1978) 616 - 622

27. MIECH R.P., LOHMAN S.M.:
Metabolism and Pharmacodynamics of Theophylline.
Therapy for Asthma (1975) 377 - 390

28. MITENKO P.A., OGILVIE R.I.:
Pharmacokinetics of intravenous theophylline.
Clin. Pharmacol. Ther. 14 (1973) 509 - 513

29. OGILVIE R.I.:
Clinical Pharmacokinetics of Theophylline.
Clin. Pharmacokin. 3 (1978) 267 - 293

30. PFEIFER H.J., GREENBLATT D.J., FRIEDMAN P.:
Effect of antibiotics on theophylline kinetics in humans.
Clin. Pharmacol. Ther. 23 (1978) 124 - 125

31. PIAFSKY K.M., SITAR D.S., RANGNO R.E., OGILVIE R.I.:
Theophylline kinetics in acute pulmonary edema.
Clin. Pharmacol. Ther. 21 (1977) 310 - 316

32. PIAFSKY K.M., SITAR D.S., OGILVIE R.I.:
Effect on phenobarbital on the disposition of intravenous theophylline.
Clin. Pharmacol. Ther. 22 (1977) 336 - 339

33. PIAFSKY K.M., DANIEL S.S., RANGNO R.E., OGILVIE R.I.:
Theophylline disposition in patients with hepatic cirrhosis.
N. Engl. J. Med. 296/26 (1977) 1495 - 1497

34. PLATT D., SCHNORR B.:
Ultrastrukturelle Veränderungen der Rattenleber nach Gabe von Alpha-Naphtylisothiocyanat (ANIT).
Acta hepato - gastroenterol. 19 (1972) 356 - 361

35. POWELL J.R., THIERCELIN J.F., VOZEH S., SANSOM L., RIEGELMAN S.:
The Influence of Cigarette Smoking and Sex on Theophylline Disposition.
Am. Rev. Respir. Dis. 116 (1977) 17 - 23

36. RANGNO R.E., PIAFSKY K.M., SITAR D., OGILVIE R.I.:
The clinical pharmacology of theophylline and its pharmacokinetics in pulmonary edema and cirrhosis.
Drug Res. 26/6 (1976) 1268 - 1269

37. REUTTER W., LESCH R., KEPPLER D., DECKER K.:
Galaktosamin - Hepatitis.
Naturwissenschaften 55 (1968) 497

38. RICHTER E., ZILLY W., BRACHTEL D., BECKER S.:
Zur Frage der Barbiturattoleranz bei Patienten mit akuter Hepatitis.
Dtsch. Med. Wochenschr. 97 (1972) 254 - 255

39. RICHTER E., GALLENKAMP H., KELLER B., BRACHTEL D., ZILLY W., BREIMER D.D.:
Metabolismus von Hexobarbital bei Hepatitis und Zirrhose.
Z. Gastroenterol. 1 (1977) 381

40. RICHTER E., ZILLY W., BREIMER D.D.:
Disposition of hexobarbital in intra- and extrahepatic cholestasis in man and the influence of drug metabolism-inducing agents.
Europ. J. Clin. Pharmacol. 17 (1980) 197 - 202

41. RIEGELMAN S., LOO J.C.K., ROWLAND M.:
Shortcommings in pharmacocinetic analysis by conceiving the body to exhibit properties of a single compartiment.
J. Pharm. Sci. 57 (1968) 117

42. RIEGELMAN S., LOO J.C.K., ROWLAND M.:
Concept of the volume of distribution and possible errors in evaluation of this parameter.
J. Pharm. Sci. 57 (1968) 128

43. RING J.:
Theophyllin: Nummer Eins der Asthmatherapie.
Ärztl. Praxis 101 (1977) 4123 - 4124

44. SCHAFFNER H., SCHARNBECK H., HUTTERER F., DENK H., GREIM H.A., POPPER H.:
Mechanism of cholestasis: VII. Alpha-naphtylisothiocyanate induced jaundice.
Lab. Invest. 28 (1973) 321 - 331

45. SCHENKMAN J.B., CINTI D.L., MOLDEUS P.W., ORRENIUS S.T.:
Newer aspects of substrate binding to cytochrome P 450.
Drug. Metab. Dispos. 1 (1973) 111 - 120

46. SCHOENE B., FLEISCHMANN R.A., REMMER H., v. OLDERSHAUSEN-H.F.:
Determination of drug metabolizing enzymes in needle biopsies of human liver.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 4 (1973) 65 - 73

47. SITAR D.S., PIAFSKY K.M., RANGNO R.E., OGILVIE R.I.:
Plasma theophylline concentrations measured by high-pressure liquid chromatography.
Clin. Chem. 21/12 (1975) 1774 - 1776

48. STAIB H.A., SCHUPPAN D., LISSNER R., ZILLY W., v. BOMHARD G., RICHTER E.:
Pharmacocinetics and metabolism of theophylline in patients with liver disease.
Clin. Pharmacol. Biopharm. (im Druck)

49. THOMPSON R.D., NAGASAWA H.T., JENNE J.W.:
Determination of theophylline and its metabolites in human urine and serum high-pressure liquid chromatography.
J. Lab. Clin. Med. 84 (1974) 584 - 593

50. VERMEULEN N.P.E., DANHOF M., SETIAWAN I., DE GRAAFF-REITSMA C., BREIMER D.D.:
The influence of phenobarbital and 3-methylcholantrene treatment on the pharmacocinetics and the sleeping time of hexobarbital in rats: Evidence for substantial "first pass" elimination.
Chapter VII in: The epoxide-diol pathway in the metabolism of hexobarbital and related barbiturates.
Drukkerij J.H. Pasmans B.V., 'S-Gravenhage (1980)

51. VERMEULEN N.P.E., MOLLER U., RICHTER E., BREIMER D.D.:
Metabolism and pharmacocinetics of hexobarbital in patients with liver disease.
Chapter IX in: The epoxide-diol pathway in the metabolism of hexobarbital and related barbiturates.
Drukkerij J.H. Pasmans B.V., 'S-Gravenhage (1980)

52. WEINBERGER M., HUDGEL D., SPECTOR S., CHIDSEY C.H.:
Inhibition of theophyllin clearance by troleandomycin.
J. Allergy Clin. Immunol. 59/3 (1977) 228 - 231

53. WEINFELD H., CHRISTMAN A.A.:
The metabolism of caffeine and theophylline.
J. Biol. Chem. 200 (1953) 345 - 355

54. WILKINSON G.R., SHAND D.G.:
Commentary: A physiological approach to hepatic drug clearance.
Clin. Pharmacol. Ther. 18 (1975) 377 - 390

55. ZILLY W., BRACHTEL D., RICHTER E.:
Hexobarbitalplasmaspiegel bei Patienten mit akuter Hepatitis während kontinuierlicher Hexobarbitalinfusion.
Klin.Wochenschr. 51 (1973) 346 - 347

56. ZILLY W., BRACHTEL D., LÖFFLER R., RICHTER E.:
Hexobarbitaltoleranz und Hexobarbitalplasmaspiegel bei Patienten mit akuter Hepatitis während kontinuierlicher Hexobarbitalinfusion.
Z. Gastroenterol. 11 (1973) 381 - 384

57. ZILLY W., BRACHTEL D., RICHTER E.:
Barbiturattoxizität bei Leberkranken.
Internist. Prax. 14 (1974) 565 - 569

58. ZILLY W.:
Arzneimittelelimination (Hexobarbital, Tolbutamid, Digoxin und ß-Methyldigoxin) bei Patienten mit akuter Hepatitis und Leberzirrhose.
Habilitationsschrift, Med. Univ. Klinik Würzburg (1975)

59. ZILLY W., BREIMER D.D., RICHTER E.:
Stimulation of drug metabolism by rifampicin in patients with cirrhosis or cholestasis measured by increased hexobarbital and tolbutamide clearance.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 11 (1975) 287 - 293

60. ZILLY W., BREIMER D.D., RICHTER E.:
Hexobarbital disposition in compensated and decompensated cirrhosis of the liver.
Clin. Pharmacol. Ther. 23 (1978) 525 - 534

61. ZILLY W., v. BOMHARD G., RICHTER E., STAIB H.A., LISSNER R., SCHUPPAN D.:
Pharmakokinetik von Theophyllin und Hexobarbital bei Lebererkrankungen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 85 (1979)

62. ZILLY W., STAIB H.A., EPPING J., SCHUPPAN D.:
Der Einfluß von Rifampicin auf die Pharmakokinetik von Theophyllin.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 86 (1980), im Druck

L E B E N S L A U F

Am 4. März 1951 wurde ich, Gabriele von Bomhard, als 2. Kind des Diplom-Ingenieurs Dr. Franz-Josef von Bomhard und seiner Ehefrau Diplom-Psychologin Marianne von Bomhard, geb. Doerfler, in München geboren.

Von 1957 - 1961 besuchte ich die Schiller-Volksschule in Schweinfurt, danach das Celtis-Gymnasium in Schweinfurt, wo ich am 20. Juni 1970 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1970/71 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg. Im September 1971 bestand ich dort das Vorphysikum, im April 1973 das Physikum. Für das Wintersemester 1974/75 und das Sommersemester 1975 erhielt ich ein Stipendium des DAAD zum Medizinstudium in Lyon (Frankreich).
Danach kehrte ich wieder an die Universität Würzburg zurück und legte von August bis Dezember 1976 erfolgreich mein medizinisches Staatsexamen ab.
Von März bis August 1977 arbeitete ich als Medizinalassistentin an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Oldenburg in Holstein, von Februar bis Juli 1978 an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, wo ich nach Erhalt der Approbation am 1. August 1978 als Assistentin übernommen wurde. Nach 2-jähriger internistischer Ausbildung verließ ich die Klinik am 30. September 1980 um eine neurologische Facharztausbildung zu beginnen.
Am 1. Oktober 1980 trat ich eine Assistentenstelle an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg an.

G Bomhard

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80